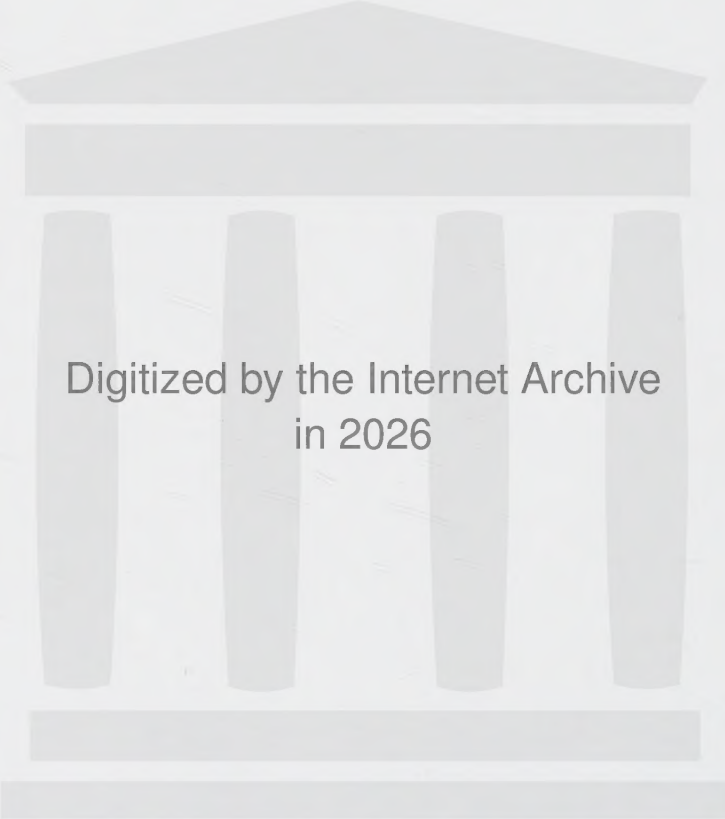


NAHRUNGSZUSAMMENSETZUNG UND VERZEHRREGULATION

Werner Ph. Müller-Schell

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für
Physiologie , Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie
der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker

Angefertigt unter Leitung von
Prof. Dr. E. Scharrer

NAHRUNGSZUSAMMENSETZUNG UND VERZEHRREGULATION

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Werner Ph. Müller-Schell

aus

München

München 1981

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. J. von Sandersleben
Referent: Prof. Dr. E. Scharrer
Korreferent: Prof. Dr. Dr.h.c. L. Kotter

Tag der Promotion: 24. Juli 1981



<u>EINLEITUNG</u>	1
<u>LITERATUR</u>	3
<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	11
Tiermaterial und Haltungsbedingungen	11
Vorbereitende Behandlung der Tiere	11
Futteraufnahme	15
Blutentnahme	16
Bestimmung des Blutzuckerspiegels	16
Bestimmung des Leberglykogens	16
Bestimmung des Darmglykogens	17
Bestimmung des Glucagongehaltes im Blutplasma	18
Statistik	22
<u>VERSUCHE UND ERGEBNISSE</u>	24
Ergebnisse der Blutglucosebestimmungen	26
Blutglucosekonzentrationen in der V.portae und V.hepatica	26
Blutglucosekonzentrationen in der V.portae und Aorta	36
Ergebnisse der Glykogenbestimmung	39
Leberglykogen	39
Darmglykogen	46
Ergebnisse der Glucagonbestimmung	49

<u>DISKUSSION</u>	54
<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	58
<u>SUMMARY</u>	60
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	61

EINLEITUNG

Die physiologischen Grundlagen des Verzehrsverhaltens sind bereits seit Jahrhunderten Gegenstand zahlreicher praktischer und theoretischer Untersuchungen (HALLER, 1776; DARWIN, 1801; FOSTER, 1891; ROUX, 1897; CARLSON, 1916). Die Ergebnisse dieser Arbeiten lieferten eine Vielzahl von Theorien, denen jedoch gemeinsam die Frage voranstand, welche Ursachen Tier und Mensch dazu bewegen, Nahrung aufzunehmen bzw. nach einer bestimmten Zeit der Nahrungsaufnahme "satt" zu sein.

Heute nimmt man an, daß die Energie- (= Futter-) aufnahme einem Regelmechanismus unterliegt, der, wie mehrere Autoren (NOVIN, 1977; RUSSEK, 1975; MAYER and THOMAS, 1967) berichten, von einer dualen Kontrolle abhängig ist, einer Langzeitkontrolle, deren zu regulierender Parameter das Körpergewicht ist und einer Kurzzeitkontrolle, welche die dem Beginn bzw. der Beendigung einer Mahlzeit zugrundeliegenden Faktoren zum Gegenstand hat. Verschiedene, nach wie vor mehr oder weniger aktuelle Theorien, wie die thermostatische (BRUBECK, 1948), die aminostatische (MELLINKOFF et al., 1956) und glucostatische (MAYER, 1955) Theorie der Verzehrsregulation versuchen das Zustandekommen von Hunger und Sättigung und damit die kurzfristige Verzehrsregulation zu erklären.

Im Rahmen der glucostatischen Theorie wird neuerdings in verschiedenen Untersuchungen (NOVIN et al., 1974; RUSSEK, 1970; RUSSEK and MORGANE, 1963; RUSSEK et al., 1968; RUSSEK and STEVENSON, 1972; SCHMITT, 1973; MARTIN and NOVIN, 1977; REZEK and NOVIN, 1977; LE MAGNEN and DEVOS, 1980; GEARY et al., 1980; GEARY et al., 1981; LOUIS-SYLVESTRE et al., 1980)

der Leber eine große Bedeutung für die kurzfristige Verzehrsregulation zugeschrieben. Nach Untersuchungen von LANGHANS (1981) kommt es zudem während der Aufnahme einer spontanen kohlenhydratreichen Mahlzeit in der Leber zu einer vorübergehenden Glykogenolyse und damit zu einer Erhöhung der Glucosekonzentration in den Leberzellen. Diese, durch die Aufnahme einer Mahlzeit induzierten Veränderungen des hepatischen Kohlenhydratstoffwechsels könnten für den Sättigungsmechanismus bedeutsam sein, da andererseits eine durch Injektion von Glucagon hervorgerufene Glykogenolyse zu einer Verzehrsdepression führte (MARTIN and NOVIN, 1977; VANDERWEELE et al., 1979; GEARY et al., 1981).

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war daher vor allem die Klärung der Frage, ob auch fett- oder proteinreiche Mahlzeiten in der Leber eine vorübergehende Glykogenolyse induzieren. Des weiteren wurde in diesem Zusammenhang geprüft, wie sich die Glucagonkonzentrationen im Pfortaderblut vor, während und nach einer Mahlzeit verhalten.

LITERATUR

Eine wichtige Rolle für die Regulation des Verzehrs spielt der Hypothalamus. Die Zerstörung des Nucleus ventromedialis führt bei einer Reihe von Spezies, eingeschlossen dem Menschen, zu Fettsucht und Hyperphagie (HOEBEL and TEITELBAUM, 1966; POWLEY and OPSAHL, 1974; RIDLEY and BROOKS, 1965; HETHERINGTON and RANSON, 1949; ANAND et al., 1955; REEVES and PLUM, 1969). Läsionen im ventrolateralen Hypothalamus haben eine Abnahme des Körpergewichts und Aphagie zur Folge (ANAND and BROBECK, 1951; SMITH, 1969; POWLEY and KEESEY, 1970; MILAM et al., 1980). Elektrische Stimulierung des lateralen Hypothalamus fördert die Nahrungsaufnahme bei der Ratte, während eine Stimulierung des ventromedialen Hypothalamus das Gegenteil bewirkt (STEINBAUM and MILLER, 1965). Aufgrund dieser Beobachtungen schrieb 1954 STELLAR dem ventromedialen Hypothalamus die Funktion eines Sättigungszentrums zu und bezeichnete den lateralen Hypothalamus als Hungerzentrum. Diese Hypothese wurde jedoch durch andere Untersuchungen (GROSSMAN, 1975; GROSSMAN, 1976) in Frage gestellt. Eine weitere Bedeutung für die Verzehrsregulation besitzen bestimmte Amygdalakerne, die ein Teil des limbischen Systems sind. Hier führen Läsionen im dorsalen Bereich des zentralen Amygdalakerns bei der Ratte zur Aphagie und Adipsie. Läsionen im Bereich der lateralen Amygdalakerne haben Hyperphagie zur Folge (BOX and MOGENSON, 1975).

Durch welche mit der Nahrungsaufnahme in Zusammenhang stehenden Signale die Aktivität der genannten Hirnareale gesteuert wird, ist nicht definitiv bekannt.

Die glucostatistische Hypothese der Regulation der Nahrungsaufnahme (MAYER, 1955) postulierte die Gegenwart von Glucorezeptoren im ventromedialen Hypothalamus, deren fluktuierende Glucoseutilisationsrate für das Zustandekommen von Hunger und Sättigung verantwortlich gemacht wird. Eine hohe

Glucoseutilisationsrate dieser Rezeptoren bewirkt nach dieser Theorie Sättigung, eine niedere Hunger (BOOTH,1972; HOUPPT and HOUPPT,1975). Die Hypothese basiert zum Teil auf der Beobachtung, daß die Kohlenhydratreserven zwischen den Mahlzeiten rasch erschöpft werden (MAYER and THOMAS,1967), zum anderen auf der Tatsache, daß im Verlauf einer kohlenhydratreichen Mahlzeit der Blutglucosespiegel ansteigt (STRUBBE and STEFFENS,1975). Die Existenz von Glucorezeptoren im ventromedialen Hypothalamus wurde von MARSHALL et al.(1955) postuliert, da die Injektion von Goldthioglucose eine Degeneration des ventromedialen Hypothalamus sowie Fettsucht zur Folge hatte (MAYER and MARSHALL,1956). Den definitiven Nachweis erbrachte OOMURA (1976) mit direkten mikroelektroosmotischen Applikationen von Glucose in den ventromedialen Hypothalamus.

Die Bedeutung der Glucorezeptoren im ventromedialen Hypothalamus für die Sättigung ist allerdings nach wie vor umstritten: So spricht ein Tier mit ventromedialen Hypothalamusläsionen noch auf Sättigungseffekte verschiedener Nährstoffe an (PANKSEPP,1971). Ferner kann die durch Injektion von Goldthioglucose induzierte Fettsucht auch durch Injektion von anderen, nicht mit Glucose verwandten Stoffen, hervorgerufen werden (AREES and MAYER,1968). RUSSEK (1971) stellt die Idee, daß Glucorezeptoren des Hypothalamus an der Regulation der Futteraufnahme beteiligt sind, mit dem Argument in Frage, daß zerebraler Blutfluß und Blutglucosekonzentration so reguliert werden, daß die kurzfristigen Fluktuationen verfügbarer Nährstoffe nicht groß genug seien, um die Nahrungsaufnahme via hypothalamische Glucorezeptoren zu kontrollieren.

Trotz der erwähnten Einwände sprechen mehrere Befunde für eine partielle Gültigkeit der glucostatischen Theorie: Injektionen von 2-Desoxyglucose, einem Glucoseantimetaboliten, führen zu einer Steigerung der Nahrungsaufnahme (HOUPPT and HANCE,1971). Ferner bewirken Glucoseinfusionen in die Blut-

bahn eine Zunahme der Aktionspotentialfrequenz von Neuronen des Nucleus ventromedialis, während sich die Aktivität von Neuronen des Nucleus ventrolateralis dazu reziprok verhält (ANAND et al., 1964). Schließlich stimulieren Insulininjektionen durch die hervorgerufene Hypoglycaemie die Nahrungsaufnahme (BRANDES, 1977; LOTTER and WOODS, 1977).

Gegen eine postabsorptive glucostatische Kontrolle des Verzehrs spricht der Umstand, daß Glucoseinfusionen in die Blutbahn vielfach keine Verzehrsdepression bewirken (ADAIR et al., 1968; JANOWITZ et al., 1949; SCHARRER et al., 1974; YIN and TSAI, 1973). In anderen Untersuchungen wurde bei fettreich ernährten Ratten nach intraaortaler Glucoseinfusion ein Verzehrsrückgang beobachtet (GEARY et al., 1980). Dieselbe Beobachtung konnte nach Glucoseinfusionen in die Pfortader bei Kaninchen (VANDERWEELE et al., 1974), Hunden (RUSSEK, 1970) und Ratten (BOOTH and JARMAN, 1976) gemacht werden. Es gibt diesbezüglich auch negative Ergebnisse (BAILE et al., 1971; STEPHENS and BALDWIN, 1974; YIN and TSAI, 1973).

Nach der glucostatischen Theorie könnten neben Glucorezeptoren im ZNS auch periphere Glucorezeptoren an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt sein. Informationen dieser peripheren Rezeptoren könnten mittels afferenter Nervenbahnen und humoraler Faktoren dem Gehirn zugeführt werden.

1963 postulierte RUSSEK aufgrund des anorexigen Effekts von intraportalen Glucoseinfusionen die Existenz von Glucorezeptoren in der Leber und deren Bedeutung für die Regulation der Nahrungsaufnahme. Ähnliche Befunde erbrachten Experimente an Ratten (BOOTH and JARMAN, 1976; CAMPBELL and DAVIS, 1974; YIN et al., 1979) und Kaninchen, bei letzterer Spezies jedoch nur nach vorausgegangenem Nahrungsentzug von mindestens vier Stunden (VANDERWEELE et al., 1976). In dieselbe Richtung gingen Versuche von NOVIN et al. (1973): Nach Injektionen von 2-Desoxyglucose in die V.jugularis oder in das hepato-portale Gefäßsystem vagotomierter Ratten stieg

der Verzehr in geringerem Maß und mit längerer Latenz an, als es nach vergleichbaren Injektionen von 2-Desoxyglucose in das hepato-portale Gefäßsystem normaler Kaninchen der Fall war. Dieses Ergebnis konnte von anderer Seite bei Ratten nicht bestätigt werden (RUSSEL and MOGENSEN, 1975). Ebenso gibt es eine Anzahl Arbeiten, die negative Resultate in bezug auf portale Glucoseinfusionen und der damit zusammenhängenden Verzehrsdepression lieferten (BAILE et al., 1971; STEPHENS and BALDWIN, 1974; YIN and TSAI, 1973; BEL-LINGER et al., 1976). Diese widersprüchlichen Befunde beruhen wahrscheinlich auf unterschiedlichen Fütterungs- und Infusionsbedingungen.

Auch elektrophysiologische Untersuchungen an der Meerschweinchenleber sprechen für die Existenz hepatischer Glucorezeptoren und deren Beteiligung an der Kontrolle der Nahrungsaufnahme (NIIJIMA, 1969).

Nach diesen Befunden könnten hepatische Glucorezeptoren Informationen über den Glucosegehalt im Pfortaderblut über den Vagus-Nerv dem zentralen Nervensystem zusenden und so die Aktivität des "Hunger-" bzw. "Sättigungszentrums" im ZNS beeinflussen. SCHMITT (1973) berichtete von Veränderungen der Aktionspotentialfrequenz von laterohypothalamischen Neuronen nach Glucoseinjektionen in die V.portae und postulierte einen neuralen Zusammenhang zwischen Pfortader und lateralem Hypothalamus.

Die Entstehung einer neuralen Information - ausgehend von hepatischen Glucorezeptoren - basiert nach RUSSEK (1975) auf einer inversen Korrelation zwischen intrazellulärer Glucosekonzentration und dem Membranpotential, das allerdings auch durch den Glucoseausstrom durch die Membran hindurch verändert werden könnte. Nach dieser Theorie sind beide Faktoren - intrazelluläre Glucosekonzentration und Glucoseausstrom - direkt abhängig von den Leberglykogenreserven, deren Wert damit für die Aktivierung von hepatischen Glucorezeptoren entscheidend sein könnte.

Einen weiteren Zusammenhang zwischen dem Glykogengehalt der Leber und dem Verzehrverhalten der Tiere erbrachten Experimente von LANGHANS (1981), in denen eine signifikante Abnahme des Leberglykogengehalts im Verlauf einer kohlenhydratreichen Mahlzeit festgestellt wurde. Umgekehrt bewirkte eine durch Glucagoninjektion induzierte Glycogenolyse eine Verringerung der Mahlzeit (MARTIN and NOVIN, 1977; GEARY et al., 1980; LANGHANS, 1981). Nach Befunden von LE MAGNEN and DEVOS (1980) fällt demgegenüber der Leberglykogengehalt vor einer Mahlzeit ab. Der Abfall des Leberglykogens zwischen zwei Mahlzeiten soll ferner das Intervall zwischen zwei Mahlzeiten determinieren.

Diese Aussagen sind nur auf kohlenhydratreiche Nahrung beschränkt. Es ist bekannt, daß kohlenhydratarme Ernährung zu veränderten Leberglykogenwerten führt (KETTELHUT et al., 1980; ZARAGOZA and FELBER, 1970; EISENSTEIN and STRACK, 1971). Ferner wurde vermutet, daß kohlenhydratarm gefütterte Tiere die Kohlenhydratutilisation verringern (EISENSTEIN et al., 1974). KETTELHUT (1980) wies nach, daß der Glykogengehalt der Leber diätabhängig ist. Weiterhin wird der Leberglykogengehalt auch über das vegetative Nervensystem beeinflusst (SHIMAZU and OGASAWARA, 1975).

Weit größeren Einfluß auf den Glykogengehalt bzw. auf den gesamten Kohlenhydratstoffwechsel der Leber hat Glucagon, ein Hormon, das von den Alpha-Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas produziert wird (BAUM et al., 1962). Nach neueren Untersuchungen (CONLON et al., 1980; UNGER, 1972) wird zusätzlich in chromaffinen Zellen des Gastrointestinaltrakts sogenanntes immunoreaktives Glucagon gebildet, das zum Teil dieselbe Wirkung wie pankreatisches Glucagon hat und zudem einen insulinfreisetzenden Effekt besitzt (UNGER, 1972). Pankreatisches Glucagon selbst partizipiert an der Glucosehomöostase in Form glycogenolytischer (CAHILL et al., 1957; SUTHERLAND and DE DUVE, 1948) und gluconeogenetischer (CURRY and BEATON, 1958) Wirkung. Studien von SUTHERLAND and RALL

(1960) führten zur gegenwärtig allgemein akzeptierten Ansicht, daß die Aktivität von Glucagon in der Leber auf der Fähigkeit beruht, die Adenyl-Zyklase zu aktivieren und damit die intrazelluläre Konzentration von c-AMP zu erhöhen, was zu einer Aktivierung von Enzymen führt, die die Glycogenolyse und Gluconeogenese kontrollieren. Aufgrund dieser Effekte des Glucagons auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Leber wurde von mehreren Autoren geprüft, wie sich Injektionen von Glucagon auf den Verzehr auswirken.

Dabei führte die subcutane Injektion von Glucagon zu einer reduzierten Futteraufnahme, sowie zu einem verminderten Gewichtszuwachs (SALTER, 1960; HOLLOWAY and STEVENSON, 1964). Ferner verlängerten intraperitoneale Glucagoninfusionen die Intervalle zwischen den einzelnen Mahlzeiten (BALAGURA et al., 1975). Schließlich führten intraportale Injektionen von Glucagon bei Ratten zu einer sofortigen Verzehrsdepression (MARTIN and NOVIN, 1977; GEARY et al., 1981). Demgegenüber bewirkte die Injektion von Glucagon keinen Rückgang der Wasseraufnahme (GEARY et al., 1981).

Für eine Beteiligung von Glucagon am Mechanismus der Verzehrsregulation sprechen auch Arbeiten von Autoren, die unter physiologischen Bedingungen die Glucagonkonzentration im Plasma gemessen haben: DE JONG et al. (1977) fanden bei Ratten nach dem Beginn einer Mahlzeit - unabhängig von der Nahrungszusammensetzung - einen "early glucagon response". Ein rascher Anstieg der Glucagonsekretion nach Verfütterung einer proteinreichen Diät wurde von EISENSTEIN et al. (1979) bei derselben Spezies festgestellt. Auch beim erwachsenen Menschen kam es während einer Proteinmahlzeit zu einem Anstieg des Plasmaglucagonspiegels (MÜLLER et al., 1970), während im Verlauf einer kohlenhydratreichen Mahlzeit ein Abfall des Plasmaglucagonspiegels festzustellen war (UNGER et al., 1970).

Durch welche Stimuli Glucagon während einer Mahlzeit aus

dem Pankreas freigesetzt wird, ist nicht geklärt. Außerdem ist unklar, auf welche Weise Glucagon den Verzehr beeinflusst.

So spricht die Tatsache, daß intraportale Glucagoninfusionen bei vagotomierten Ratten keine Wirkung auf den Verzehr haben, für eine diesbezügliche Beteiligung peripherer nervaler Mechanismen (MARTIN et al., 1978). Für eine nerval bedingte Freisetzung von Glucagon zu Beginn einer Mahlzeit (s.o.) spricht die Untersuchung von DE JONG et al. (1977), in der nach Stimulierung des ventromedialen Hypothalamus eine rasche Glucagonfreisetzung erfolgte, wobei jedoch die entsprechenden efferenten Nervenfasern nicht cholinergischer Natur waren. Ergänzt werden letztere Resultate durch andere Arbeiten, wo es nach Stimulierung des lateralen Hypothalamus zur Glucagonausschüttung mittels sympathischem Übertragungsweg kam (PARAMESWARAN et al., 1977; HELMAN et al., 1980). Interessant in diesem Zusammenhang sind auch Untersuchungen von SCHUSDZIARRA et al. (1980) über die Freisetzung von immuno-reaktivem gastrointestinalen Glucagon. Dieses Hormon hat nämlich eine dem pankreatischen Glucagon ähnliche Wirkungskomponente (s.o.). Es wird nach den Befunden der genannten Autoren nach einer Mahlzeit aus dem Magen freigesetzt.

Gastrointestinale Hormone können ebenfalls Einfluß auf die Freisetzung von pankreatischem Glucagon nehmen. Es wurde nachgewiesen, daß Gastrin (ADRIAN et al., 1978), GIP (ADRIAN et al., 1978), VIP (JENSEN et al., 1978), Cholecystokinin (RAPTIS et al., 1972), Substanz P (BROWN and VALE, 1976), Neurotensin (BROWN and VALE, 1976) und Bombesin (BOTTGER et al., 1973) die Glucagonsekretion stimulieren. Nach Versuchen von SMITH et al. (1980) an darmresezierten Ratten scheint vom Darm auch ein die Glucagonsekretion hemmender Faktor in das Blut abgegeben zu werden.

UNGER and EISENTRAUT (1969) prägten für das Zusammenspiel zwischen intestinalen Hormonen und endokrinem Pankreas den Begriff "Enteroinsularaxe". Besondere Bedeutung kommt dabei dem Cholecystokinin zu, das nachgewiesenermaßen nach intra-

peritonealer Injektion eine Verzehrsdepression verursacht (GIBBS et al., 1973; SMITH and GIBBS, 1975) und zugleich ein Stimulans für die Sekretion von pankreatischem Glucagon ist (UNGER, 1972). Damit könnte der suppressive Effekt von Cholecystokinin auf den Verzehr auf der Freisetzung von Glucagon beruhen.

Als Ursache der verzehrsreduzierenden Wirkung von Glucagon wird sein stimulierender Effekt auf die Glucosefreisetzung aus der Leber via Glykogenolyse und Gluconeogenese angesehen (UNGER and LEFEBVRE, 1972). Die dadurch bedingte Hyperglycämie könnte in kausalem Zusammenhang mit der Sättigung stehen (VANDERWEELE et al., 1979; VANDERWEELE et al., 1980; GEARY et al., 1981).

Eine weitere Hypothese über die Beeinflussung des Verzehrs durch Glucagon wird von anderen Autoren vertreten. So soll ein hohes Insulin-Glucagon-Verhältnis die Speicherung aufgenommener Nahrung in Form von Glycogen begünstigen, während ein niedriges Verhältnis zur Mobilisierung der Energiereserven führt (UNGER and LEFEBVRE, 1972). Die daraus resultierenden Konzentrationsveränderungen von Energie liefernden Metaboliten im Blut sollen gemäß dieser Vorstellung den Verzehr beeinflussen (DE CASTRO et al., 1978; BALAGURA et al., 1975).

Da, wie bereits wiederholt erwähnt, Glucagoninjektionen zu einer kurzfristigen Verzehrsdepression führen, war es das Ziel dieser Arbeit, pankreatisches Glucagon im Blut im Verlauf einer spontanen Mahlzeit bei Ratten zu messen. Des weiteren wurden im Verlauf spontaner Mahlzeiten die Blutglucose- und Leberglykogenkonzentrationen ermittelt, die ja durch Glucagon beeinflusst werden. Dabei wurde auch der Einfluß verschiedener Diäten auf diese Parameter untersucht.

MATERIAL UND METHODEN

Tiermaterial und Haltungsbedingungen

Als Versuchstiere wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten (IWV, Gelting) verwendet. Aufgestellt wurden die Tiere in Einzelkäfigen aus Draht bei einer Raumtemperatur von 24-26°C und Hell-Dunkel-Perioden von jeweils 12 Stunden, wobei die Dunkelphase von 11 Uhr bis 23 Uhr dauerte, sofern nicht anders angegeben. Die Tiere hatten bei Versuchsbeginn ein Durchschnittsgewicht von 190 g.

Die Tiere erhielten die Versuchsdiäten für mindestens zwei Wochen, um die Tiere zum einen an die Diäten und zum anderen an das Lichtprogramm zu gewöhnen. Als Diäten fanden eine kohlenhydratreiche (=HK), eine fettreiche (=HF) und eine eiweißreiche (=HP) Diät Verwendung. Ihre Zusammenstellung ist aus Tabelle 1 bis 5 zu ersehen. Die Diäten waren isokalorisch (etwa 4 kcal umsetzbare Energie/g Futter). Bei allen Versuchen wurde der Futterverzehr bestimmt. Dabei wurde das von den Tieren verstreute Futter berücksichtigt. Unter die Gitterkäfige wurde jeweils ein Blatt Papier zum Sammeln des verstreuten Futters gelegt. Trinkwasser stand ständig zur Verfügung.

Vorbereitende Behandlung der Tiere

Die Tiere wurden jeweils zu Beginn der Aufstallung, am Tag des Versuches und während der 2-wöchigen Gewöhnungsphase täglich gewogen. Dies diente erstens zur Feststellung der Gewichtszunahme und des Endgewichtes und zweitens zur Gewöhnung der Tiere an die Hand der versuchsdurchführenden Person. Dadurch sollte eine Verfälschung der Resultate, die durch die Aufregung der Tiere entstehen könnte (GÄRTNER et al., 1980), vermieden werden.

Tabelle 1

Zusammensetzung der Hochkohlenhydrat-Diät (=HK-Diät)

Kasein ¹⁾	13,00
Maisstärke	76,67
Sojaöl	3,33
Mineralsalzmischung	5,00
Vitaminzumischung	2,00
	100,00

1) mit 1% DL-Methionin ergänzt

Tabelle 2

Zusammensetzung der Hochfett-Diät (=HF-Diät)

Kasein ¹⁾	13,00
Maisstärke	-----
Sojaöl	3,54
Rindertalg	23,54
Schweineschmalz	12,92
Mineralsalzmischung	5,00
Vitaminzumischung	2,00
Hostalenpulver	40,00
	100,00

1) mit 1% DL-Methionin ergänzt

Tabelle 3

Zusammensetzung der Hochprotein-Diät (=HP-Diät)

Kasein ¹⁾	88,00
Maisstärke	3,00
Sojaöl	2,00
Mineralsalzmischung	5,00
Vitaminzumischung	2,00
	100,00

1) mit 1 % DL-Methionin ergänzt

Tabelle 4

Zusammensetzung der in Tabelle 1,2 und 3 erwähnten Mineralsalzmischung

CaCO_3	12,500g
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	11,700g
K_2HPO_4	8,350g
NaCl	6,250g
Na_2HPO_4	5,800g
$\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$	4,160g
Fe Citrat	0,370g
$\text{MnSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$	0,380g
ZnCO_3	0,066g
$\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$	0,016g
KJ	0,033g
NaF	0,008g
	50,000g

Tabelle 5

Zusammensetzung der in Tabelle 1,2 und 3 erwähnten
Vitaminmischung

Vitamin A	5000	IE
D ₃	1000	IE
E	100	mg
K ₃	2	mg
C	20	mg
B ₁ x HCl	20	mg
B ₂	20	mg
B ₆ x HCl	10	mg
B ₁₂	30	mcg
Biotin	200	mcg
Folsäure	2	mg
Nikotinsäure	50	mg
Ca-Panthotenat	50	mg
Cholinchlorid	2	g
Inosit	250	mg
p-Aminobenzoesäure	100	mg
Maisstärke ad	20	g

Futteraufnahme

Am Versuchstag wurde bei allen Versuchen den Tieren etwa 1 Stunde vor Beginn der Dunkelphase das Futter entzogen, der Futternapf mit frischem Futter gefüllt, anschließend gewogen und zu Beginn der Dunkelphase wieder in den Käfig zurückgestellt. Das Gewicht der Futternäpfe wurde im Verlauf und nach der ersten Mahlzeit auf 0,01g genau bestimmt, wobei das verstreute Futter berücksichtigt wurde. Auf diese Weise wurde die während der Mahlzeit gefressene Futtermenge ermittelt.

Um Beginn und Ende der ersten Mahlzeit nach dem 1-stündigen Futterentzug genau feststellen zu können wurden die Tiere von der Person, an die sie sich während der 2-wöchigen Anpassungsperiode gewöhnt hatten, möglichst unauffällig beobachtet. Der Beginn der Mahlzeit wurde als der Zeitpunkt festgelegt, an dem die Tiere an den Futternapf herantreten und im Begriff waren, den ersten Bissen aufzunehmen.

Das Ende der Mahlzeit (=Sättigung) manifestiert sich in mehreren, aufeinanderfolgenden Verhaltensweisen (ANTIN et al., 1975), die dann beginnen, wenn die Futteraufnahme endet: Es folgt eine kurze Phase der Körperpflege und des Explorationsverhaltens, wie "Schnüffeln", Aufrichten auf die Hinterextremitäten und suchende Bewegungen. Diese Vorgänge gehen dann über in eine Ruhe- bzw. Schlafphase. Obwohl die Folge der Vorgänge festgelegt ist, hängen Dauer und Einzelheiten des Explorationsverhaltens ab von momentanen Reizen, die nicht vom Futter ausgehen, von der bevorzugten Explorationsart (Gesichts-, Berührungs- oder Geruchssinn) und vom Alter des Tieres.

Die Folge der Vorgänge wurde nicht nur bei Ratten, sondern auch bei der Maus (STROHMAYER, 1976) und dem Rhesusaffen (GIBBS et al., 1976) beschrieben.

Blutentnahme

Bei allen Versuchen wurden den Tieren Blutproben mittels heparinisierter Spritzen und Kanülen aus der V.portae, der V.hepatica und zum Teil aus der Aorta entnommen. Die Entnahme wurde unter Äthernarkose nach Eröffnung der Bauchhöhle zu verschiedenen Zeiten während und nach einer spontanen Mahlzeit durchgeführt. Dabei wurden mit einer 1ml-Spritze und Kanülen vom Typ 1 18 durchschnittlich 0,2-0,3ml Blut gewonnen, mit Ausnahme der Versuchsreihen, die zur Bestimmung des Glucagongehaltes im Blutplasma dienten. In diesen Fällen wurden aus der V.portae und/bzw. der Aorta etwa 1,3ml Blut mit einer heparinisierten Spritze und Kanüle gewonnen.

Bestimmung des Blutzuckerspiegels

Die Blutglucosebestimmungen erfolgten mit einer Testkombination der Firma Boehringer GmbH, Mannheim nach der GOD-Perid-Methode.

Die Extinktion wurde in Küvetten von 1cm Schichtdicke bei einer Wellenlänge von 436nm im Photometer gemessen. Die zu diesem Test notwendige Enteiweißung des Vollblutes erfolgte mit Uranylacetat (0,1ml Blut + 1ml Uranylacetat).

Bestimmung des Leberglykogens

Nach der oben erwähnten Blutentnahme wurde bei einem Großteil der Versuche den noch narkotisierten Tieren der linke Leberlappen entnommen und sofort mittels flüssigem Stickstoff tiefgefroren, in eine Plastiktüte verschweißt und bei -20°C bis zur Analyse aufbewahrt.

Die Glykogenbestimmung selbst erfolgte nach folgender Arbeitsvorschrift:

Ca. 500mg der tiefgefrorenen Leber wurden in ein Zentrifugenglas eingewogen, mit 2ml 30%-iger KOH versetzt und etwa 30 min in ein siedendes Wasserbad gehalten, bis das Gewebe aufgelöst war. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und 3,5ml absolutes Äthanol zugesetzt. Danach wurde bei 4000 U/min 10 Minuten zentrifugiert, der Überstand abgegossen, und das restliche Äthanol etwa 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad abgedampft.

Zur Hydrolyse der Glucosidbindung wurde das Rohglykogen (Sediment) in 2ml destilliertem Wasser gelöst und mit 2ml 4n HCl im siedenden Wasserbad 2 Stunden hydrolysiert. Nach Abkühlen wurde mit 2n Na_2CO_3 halbmilliliterweise gegen pH 7 neutralisiert. (Die pH-Kontrolle erfolgte mit einem Spezial-Indikatorpapier der Firma Merck). Das Hydrolysat wurde in einen 100ml Meßkolben filtriert, das Filter mehrfach mit kleinen Mengen Aqua dest. gewaschen und schließlich auf 100ml aufgefüllt.

Anschließend wurde die Glucosekonzentration des Hydrolysats mit der GOD-Perid-Methode (s.o.) bestimmt, wobei eine Enteiweißung hier nicht mehr erforderlich war.

Aus dem Glucosegehalt wurde der Gehalt an Leberglykogen berechnet. Die Berechnung des Glykogengehalts im Rohglykogen erfolgt unter Berücksichtigung des bei der Hydrolyse aufgenommenen Wassers. (Pro Mol Glucose ein Mol Wasser). Der Glykogengehalt der Leber in % des Frischgewichtes läßt sich dann unter Berücksichtigung der Einwaage der Leberprobe errechnen.

Bestimmung des Darmglykogens

Bei einigen Versuchen wurde nach der Blutentnahme am noch

narkotisierten Tier ein 30cm langes Stück des Jejunums entnommen, beginnend am Lig. duodenocolicum. Das Darmstück wurde gewendet, mit physiologischer Kochsalzlösung gespült und anschließend in flüssigem Stickstoff tiefgefroren. Die Aufbewahrung der Darmproben bis zur Analyse erfolgte in Plastiktüten bei -20°C .

Die Bestimmung des Darmglykogens erfolgte analog der Leberglykogenbestimmung (s.o.) mit der Ausnahme, daß das Gewicht der Darmprobeneinwaage etwa 700-1000mg betrug. Dieser Unterschied wurde aufgrund der Annahme gemacht, daß der Gehalt an Glykogen im Darm wesentlich geringer als in der Leber sei (VILLAR-PALASI and LARNER, 1960).

Bestimmung des Glucagongehaltes im Blutplasma

Wie bereits im Kapitel "Blutentnahme" erwähnt wurde, war zur Bestimmung des Glucagongehaltes im Blutplasma eine Blutmenge von etwa 1,3ml notwendig. Zu dieser Blutprobe wurde sofort etwa 0,05ml Trasylol (0,05ml einer Lösung mit 20000 KIU/ml, Firma Bayer, Leverkusen) hinzugefügt (AQUILAR-PARADA et al., 1969). Dieser Zusatz ist ausreichend, um Glucagon vor dem Abbau durch proteolytische Substanzen zu schützen, die im Plasma enthalten sein können (HEDING, 1969). Anschließend wurde bei 4°C und 3000 U/min zentrifugiert. Danach wurde das gekühlte Plasma in Plastikgefäße pipettiert und bei -20°C bis zur Durchführung der Glucagonbestimmung eingefroren.

Die Glucagonbestimmung erfolgte mit einem Radioimmuntest der Firma Radioassay Systems Laboratories (RSL), Inc., Caron, California, der in der BRD durch die Firma DRG Instruments GmbH, Marburg, vertrieben wird.

Die ersten Berichte über einen Radioimmuntest für Glucagon kamen im Jahre 1959 von UNGER et al. kurz nach der Einführung der Technik durch BERSON and YALOW (1959). Das Grundprinzip

des Radioimmuntestes von FALOONA and UNGER (1974) lag auch dem von uns verwendeten Test zu Grunde, wobei das von UNGER et al. (1962) und anderen Autoren (ASSAN et al., 1965; LAWRENCE, 1966) verwendete ^{131}J durch das ^{125}J ersetzt war.

Das Prinzip des Radioimmuntestes basiert auf der Fähigkeit eines Antikörpers sein spezifisches Antigen zu binden. Um das Antigen quantitativ feststellen zu können, muß die radioaktive Form des Antigens gegenwärtig sein. Die radioaktive und nicht radioaktive Form des Antigens sind für die Verbindung mit dem spezifischen Antikörper Konkurrenten: Je mehr nichtradioaktives Antigen hinzugefügt wird, desto weniger radioaktives Antigen bleibt nach Einstellung eines chemischen Gleichgewichtes zwischen dem freien und dem Antikörper-gebundenen Antigen gebunden. Zur Trennung des freien vom Antikörper-gebundenen Antigen diente bei dem von uns verwendeten RSL-Glucagon-Kit ein zweiter Antikörper, der spezifisch für Immunglobulin ist. Der durch die Zugabe des zweiten Antikörpers entstandene Niederschlag wird abzentrifugiert, und der Überstand abdekantiert. Die Radioaktivität des Niederschlages wird im Gamma-Zähler gemessen (je geringer die Radioaktivität des Niederschlages, desto größer der Glucagongehalt in der Blutprobe). Die Glucagonwerte der Proben werden graphisch mit Hilfe einer Standardkurve erhalten, die jeweils mit verschiedenen Glucagonstandardwerten ermittelt wurde.

Die Spezifität und Empfindlichkeit des Glucagontestes ist mit folgenden Angaben belegt:

Verbindung	% Kreuz-Reaktion
Pankreatisches Glucagon	100
Glucagonähnliche Substanz (GLI)	0,0014
Schweineinsulin	0,0005
Schweinegastrin 1 und 2	0,0003
Menschl. synthet. Gastrin 1	0,0003
T 3	0,0003
T 4	0,0003

Die hohe Spezifität und Empfindlichkeit ist Grundvoraussetzung für die exakte Messung von pankreatischem Glucagon. Denn es ist bekannt, daß Substanzen, die von Zellen des Gastrointestinaltraktes sezerniert werden, eine glucagon-ähnliche Aktivität und eine glucagon-ähnliche Immunoreaktivität besitzen (UNGER, 1972; CONLON et al., 19807. Ferner zeigen die meisten Antisera Kreuz-Reaktionen mit gastrointestinalem (GLI-) "Glucagon" (FALOONA and UNGER, 1974). In dem von uns verwendeten Test findet ein Antiserum Anwendung, das die von FALOONA and UNGER (1974) geforderten Charakteristiken, zum Teil dokumentiert durch oben erwähnte Daten, voll erfüllt. Da Ratten-Glucagon immunologisch wie Schweine-Glucagon reagiert, und Schweine-Glucagon nicht von menschlichem Glucagon zu unterscheiden ist (LUYCKX, 1972), waren die Voraussetzungen, die wir an den Radioimmuntest stellten, erfüllt.

Ausführung des Testes (Arbeitsvorschrift)

- 1.Tag: Zu jedem Standard bzw. jeder Plasmaprobe werden gelöster Puffer, gelöstes Glucagon-¹²⁵J und "Anti-glucagon" hinzugefügt (siehe Tabelle 6), das Reagenzglas geschüttelt und einer Inkubation von 5 Tagen bei 4°C unterzogen.
- 6.Tag: Allen Test-Gläsern wurde 0,1ml eines zweiten Antikörpers hinzugefügt, anschließend wurden die Proben geschüttelt und einer weiteren Inkubation von mindestens 4 Stunden unterzogen. Danach wurde in jedes Testglas 1ml Aqua dest. pipettiert und dann bei 2300-2500 U/min 15 Minuten lang zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert, der Rand der Testgläser mit Filterpapier getrocknet, und schließlich die Radioaktivität des Niederschlages in einem Gamma-Zähler gemessen (Meßzeit pro Probe: 10 min).

Tabelle 6

Übersichtsplan für die Arbeitsvorschrift des Glucagon-Testes

Glas Nr.	Gelöster Puffer (ml)	Standard bzw. Plasma- probe	"Anti- gluca- gon" (ml)	¹²⁵ J- Glucagon (ml)	Be- zeich- nung	%- ge- bunden	Er- geb- nis
1	0,4	0ml	0	0,1	Blank		
2	0,4	0ml	0	0,1	Blank		
3	0,3	0ml	0,1	0,1	0		
4	0,3	0ml	0,1	0,1	0		
5	0,2	0,1ml	0,1	0,1	10pg/ml		
6					10pg/ml		
7					25pg/ml		
8					25pg/ml		
9					50pg/ml		
10					50pg/ml		
11					100pg/ ml		
12					100pg/ ml		
13					250pg/ ml		
14					250pg/ ml		
15					500pg/ ml		
16					500pg/ ml		
17					1000pg/ ml		
18					1000pg/ ml		
19					Unbek. Plasma		
20	▼	▼	▼	▼	Unbek. Plasma		

Zur Berechnung wurde die Radioaktivität der Testgläser Nr.1 und Nr.2 (Blanks) gemittelt und von allen anderen Mittelwerten der Testgläser subtrahiert.

Der Mittelwert (nach der eben beschriebenen Korrektur) der Radioaktivität der Testgläser Nr.3 und Nr.4 wurde als 100% angesetzt.

Das gebundene Glucagon wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{0,5(x+y)^{++} - 0,5(R.^+)\text{Glas Nr.1}+\text{Glas Nr.2}}{0,5(R.^+)\text{Glas Nr.3}+\text{Glas Nr.4} - 0,5(R.^+)\text{Glas Nr.1}+\text{Glas Nr.2}} \times 100 =$$

$$= \% \text{ gebundenes Glucagon}$$

+) R. = Radioaktivität

++) x+y = Radioaktivität der Doppelproben x und y.

Die %-Werte für gebundenes Glucagon werden graphisch in der Standardkurve dargestellt, wobei der 100%-Wert der Ausgangspunkt der Standardkurve ist, die von 10pg - 1000pg Glucagon/ml reicht. Eine typische Standardkurve ist in Abbildung 1 dargestellt.

Statistik

In den Tabellen und graphischen Abbildungen sind alle Ergebnisse als Mittelwerte mit den dazugehörigen Standardabweichungen angegeben. Gruppenunterschiede wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes (MANN and WHITNEY, 1947) auf ihre Signifikanz (wenn nicht anders angegeben: Zweiseitige Fragestellung) geprüft.

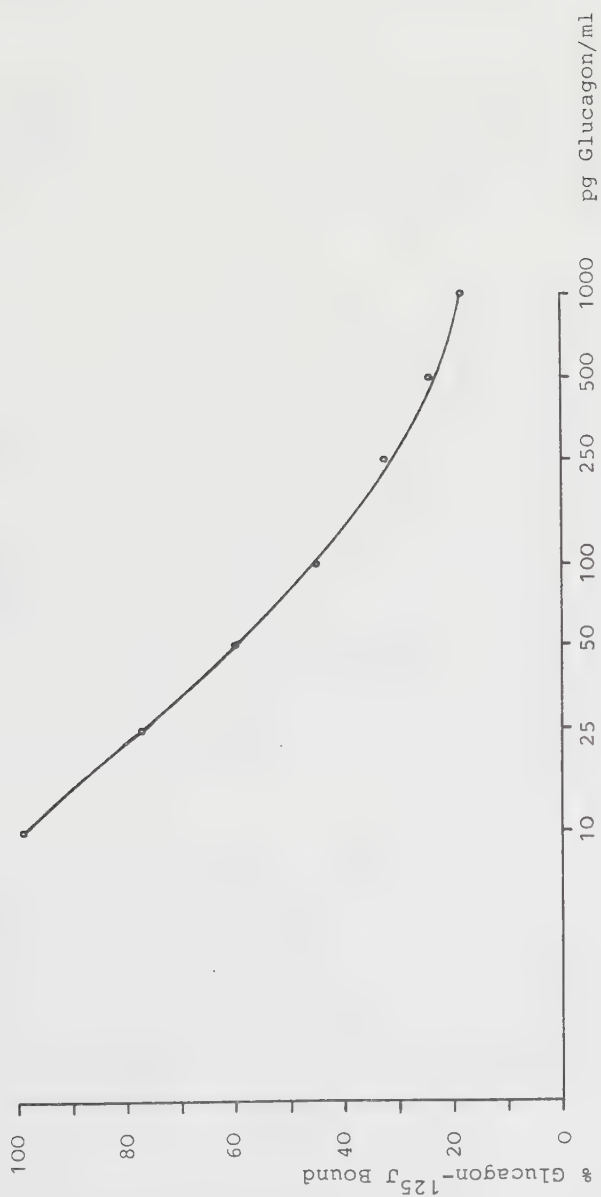


Abb. 1: Standardkurve für den RSL-Glucagon-Kit

VERSUCHE UND ERGEBNISSE

Die im folgenden beschriebenen Versuche sollten dazu dienen, den "Glucosestatus" der Leber im Verlauf und nach einer spontanen Mahlzeit zu charakterisieren, da andere Autoren (RUSSEK, 1963; NIIJIMA, 1969) in der Leber die Existenz Glucose-empfindlicher Sättigungsrezeptoren postuliert haben.

Zur Beurteilung des "Glucosestatus" der Leber wurden die Blutglucosewerte in der V.portae und in der V.hepatica zu bestimmten Zeiten während und nach einer spontanen Mahlzeit gemessen, da die Glucosekonzentrationsdifferenz des Blutes zwischen diesen Gefäßen am besten die Glucosefreisetzung durch die Leber wiedergibt. Die Glucosefreisetzung stand bei unseren Versuchen deshalb im Blickpunkt, weil es nach Untersuchungen von LANGHANS (1981), sowie GEARY et al., (1981) im Verlauf einer spontanen Mahlzeit bei kohlenhydratreich ernährten Ratten zu einer vorübergehenden Glykogenolyse kommt. Diese zu erhöhten Blutglucosekonzentrationen in der V.hepatica führende Glykogenolyse kommt als Sättigungsfaktor in Betracht, da eine durch Glucagoninjektion induzierte Glykogenolyse mit einer Verringerung der Mahlzeitengröße einhergeht (MARTIN and NOVIN, 1977; GEARY et al., 1981; VANDERWEELE et al., 1979).

In der vorliegenden Arbeit sollte vor allem geprüft werden, ob auch bei fett- und proteinreicher Ernährung durch die Aufnahme einer Mahlzeit eine Glykogenolyse induziert wird. Zum Vergleich wurde auch in einigen Versuchen das Darmglykogen gemessen.

Da die Glykogenolyse in der Leber durch Glucagon stimuliert wird (UNGER and LEFEBVRE, 1972), wurde in den Versuchen 6-9 die Glucagonkonzentration im Blut der V.portae und der Aorta während spontaner Mahlzeiten gemessen.

Zur besseren Übersicht sind in der Tabelle 7 die bei den einzelnen Versuchen gemessenen Parameter aufgeführt.

Tabelle 7: Übersicht über die Versuche

Ver- such Nr.	Zeitpunkte der Parameterbe- stimmungen im Verlauf einer Mahlzeit	Gesamt- zahl der Tiere	Körper- gewicht der Tiere	Bestimmungen von				Diät
				Leber- glykogen	Darm- glykogen	Blut- glucose	Glucagon	
1)	2)							
1	0/5/30/50 Min	36	239g	X		X V.portae V.hepat.		HF
2	0/5/15/30 Min	36	246g	X		X V.portae V.hepat.		HF
3	0/5/15/30 Min	37	232g	X		X V.portae V.hepat.		HF
4	0/0-15/5/15/ 30 Min	42	294	X		X V.portae V.hepat.		HK+HF ⁴⁾
5	0/0-15/5/15/ 30 Min	42	281g		X	X V.portae Aorta		HF
6	0/5/15/30 Min	36	267g			X V.portae V.hepat.	X V.portae	HK
7	0/15/30/45 Min	38	241g	X		X V.portae V.hepat.		HK
3	0/15/30/45 Min	39	283				X V.portae Aorta	HF
9	0/15/30/45 Min	40	256g		X		X V.portae Aorta	HF

1) Zeitpunkte während, bzw. nach einer bestimmten Mahlzeit, an denen die Versuchstiere narkotisiert und die Blut-, Leber-, und Darmentnahmen durchgeführt wurden.

2) Körpergewicht der Tiere am Versuchstag

3) X= Bestimmung wurde durchgeführt

4) Die Tiere erhielten nach vorausgegangener Adaptation an die HK-Diät vor der Tötung eine HF-Testmahlzeit.

Ergebnisse der Blutglucosebestimmungen

Blutglucosekonzentrationen in der V.portae und V.hepatica

Die Bestimmung der Blutglucosekonzentrationen wurde in den Versuchen 1-7 durchgeführt. Die Art der Durchführung wurde bereits im Kapitel "Material und Methoden" besprochen. Spezielle Unterschiede von Versuch zu Versuch ergaben sich durch verschiedene Diäten und variierte Zeitpunkte der Blutentnahme.

Die Blutentnahme bei Versuch 1 erfolgte zu Beginn der Mahlzeit, 5min nach Beginn der Mahlzeit, gegen Ende der Mahlzeit, das nach etwa 30min erreicht war, und 20min nach Beendigung der Mahlzeit. Die Tiere erhielten in diesem Versuch die Hochfettdiät (=HF, siehe Tabelle 2).

In Abbildung 2 ist die Blutglucosekonzentration sowohl in der V.hepatica, als auch in der V.portae zu den verschiedenen Zeiten im Verlauf einer spontanen Mahlzeit zu sehen. Zusätzlich wurde in der Abbildung noch die Mahlzeitgröße dargestellt, die $3,6 \pm 1,3g$ betrug.

Die Abbildung 2 zeigt, daß sich im Verlauf einer spontanen Mahlzeit (=HF-Diät) die Blutglucosekonzentrationen nicht signifikant veränderten.

Als grober Maßstab für die Abgabe von Glucose durch die Leber wurde die Differenz der Blutglucosekonzentration zwischen V.hepatica und V.portae errechnet. Der Differenzwert stieg von Beginn der Mahlzeit von 19mg/100ml nach 5min auf 30mg/100ml an und pendelte sich gegen Ende und nach der Mahlzeit auf etwa 23mg/100ml ein. Dabei war der Unterschied zwischen dem Zeitpunkt "0min" und "5min" signifikant ($p < 0,05$).

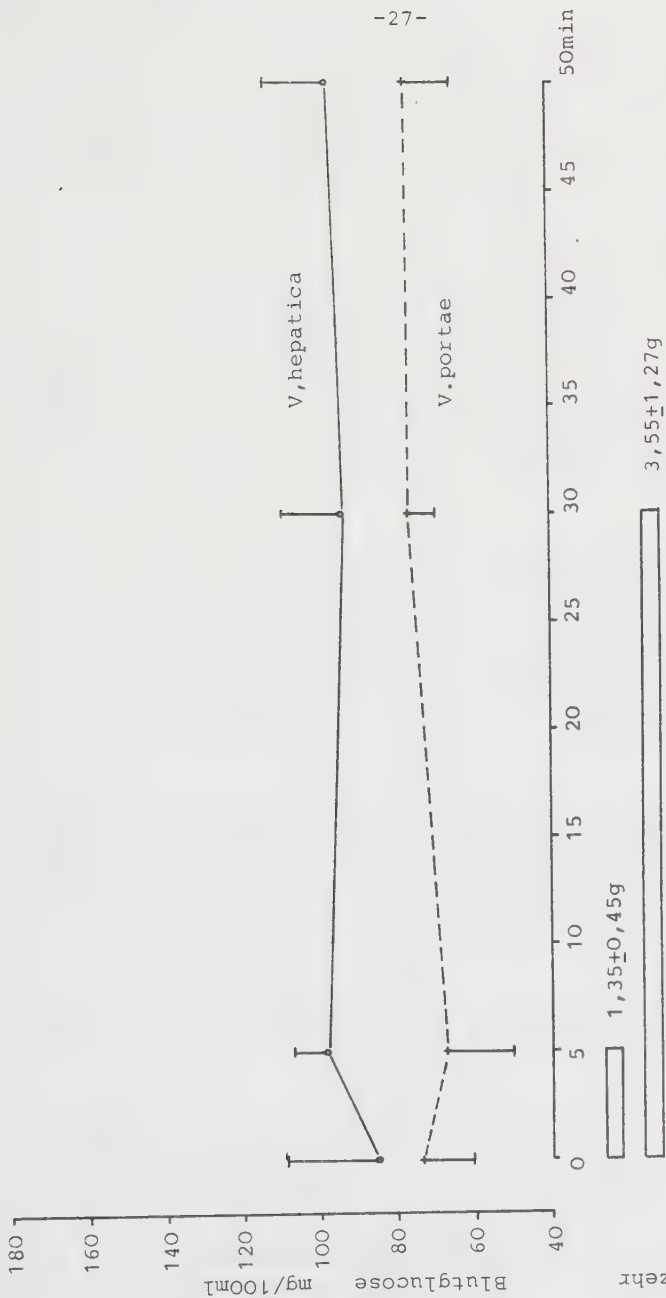


Abb.2 : Blutglucosespiegel während spontaner Mahlzeiten von Ratten (HF-Diät)

Dieser Versuch wurde unter den gleichen Voraussetzungen im Experiment Nr.2 wiederholt mit der Ausnahme, daß statt dem Zeitpunkt "50 min" der neue Zeitpunkt "15 min" gewählt wurde.

Das Ergebnis des 2.Versuches (siehe Abbildung 3) zeigt, daß sich die Differenz der Blutglucosekonzentration zwischen V.hepatica und V.portae im Verlauf einer spontanen Mahlzeit von 17mg/100ml zu Beginn der Mahlzeit auf 27mg/100ml gegen Ende der Mahlzeit (30 min-Wert) vergrößerte, wobei der Anstieg nicht signifikant war. Damit ergab sich im 2.Versuch diesbezüglich ein etwas anderes Bild als im 1.Versuch.

Gemeinsam ist beiden Versuchen jedoch die Tatsache, daß es im Verlauf einer spontanen Mahlzeit zu einer Vergrößerung der Differenz der Blutglucosekonzentration zwischen V.hepatica und V.portae kam, was für eine verstärkte Glucosefreisetzung aus der Leber während dieses Zeitraumes spricht.

Einen ähnlichen Befund lieferte der 3.Versuch. Die Versuchstiere wurden im Gegensatz zu Versuch 1 und 2 mit einer Hochproteindiät gefüttert (siehe Tabelle 3). Die Zeitpunkte der Blutentnahme blieben dieselben wie im 2.Versuch (0, 5, 15 und 30 min nach Beginn einer spontanen Mahlzeit).

Die Abbildung 4 zeigt, daß sich die Blutglucosekonzentrationen in der V.hepatica und der V.portae während der Mahlzeit nicht signifikant veränderten.

Die Differenz im Blutglucosespiegel zwischen beiden Gefäßen gestaltete sich ähnlich wie in den Versuchen 1 und 2. Zu Beginn der Mahlzeit betrug die Differenz 19mg/100ml. Im weiteren Verlauf der Mahlzeit vergrößerte sich die Differenz bis auf ein Maximum von 37mg/100ml zum Zeitpunkt "15 min". Zwischen den 0 min- und 5 min-Werten, den 0 min- und 15 min-Werten sowie den 0 min- und 30 min-Werten waren jeweils

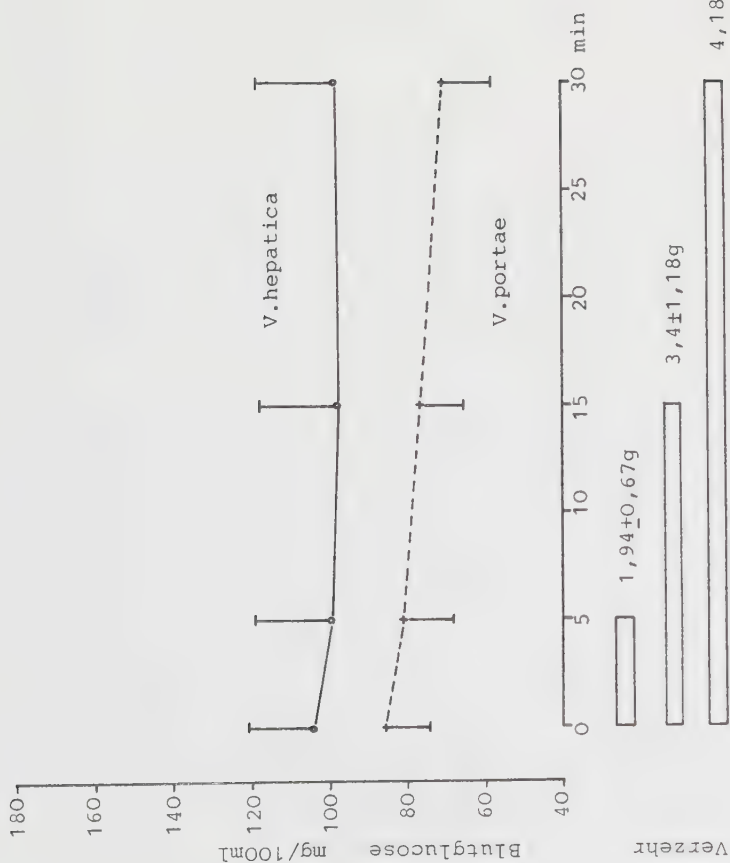


Abb.3 : Blutglucosespiegel während spontaner Mahlzeiten von Ratten (HF-Diät)

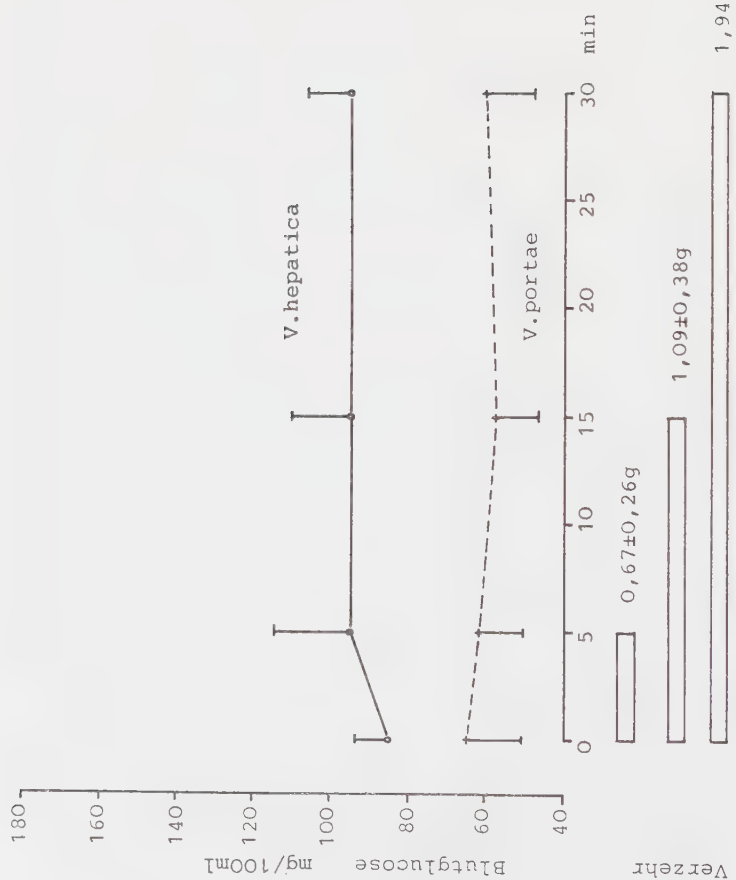


Abb. 4 : Blutglucosespiegel während spontaner Mahlzeiten von Ratten (HP-Diät)

signifikante Unterschiede zu verzeichnen (0/5 min $p < 0,05$; 0/15 min $p < 0,01$; 0/30 min $p < 0,002$).

Die Ergebnisse des 3.Versuches deuten wiederum darauf hin, daß es im Verlauf einer spontanen Mahlzeit zu einer erhöhten Glucosefreisetzung aus der Leber kommt.

Im 4.Versuch wurde den Tieren bis zum Versuchsbeginn 14 Tage lang eine kohlenhydratreiche Diät (= HK-Diät, siehe Tabelle 1) verfüttert, die am 7. Tag der Fütterungsperiode für 24 Stunden durch die HF-Diät (siehe Tabelle 2) ersetzt wurde, um die Tiere an die HF-Diät zu gewöhnen. Am Versuchstag selbst wurde den Tieren zu Beginn der Dunkelphase die HF-Diät vorgesetzt.

Die Zeitpunkte der Blutentnahme blieben dieselben wie in den Versuchen 2 und 3 (0, 5, 15 und 30 min). Die Abbildung 5 zeigt - in Analogie zu einem Teil der vorausgegangenen Versuche - einen geringen Anstieg der Blutglucosekonzentration in der V.hepatica während einer spontanen Mahlzeit, wobei zwischen dem 0 min-Wert und dem 15 min-Wert ein signifikanter Gruppenunterschied besteht ($p < 0,05$).

Zur Beurteilung des Kohlenhydratstoffwechsels der Leber während einer spontanen Mahlzeit wurde die Differenz zwischen den Blutglucosekonzentrationen der V.hepatica und V.portae herangezogen. Die Abbildung 5 zeigt, daß der Differenzwert beim Zeitpunkt 0 min 19mg/100ml, nach 5 und 15 min jeweils 46mg/100ml und gegen Ende der Mahlzeit 33mg/100ml betrug. Die anfängliche Zunahme der Differenz ist signifikant ($p < 0,025$).

Die Ergebnisse des 4.Versuches deuten ebenfalls darauf hin, daß es während einer fettreichen spontanen Mahlzeit zu einer verstärkten Freisetzung von Glucose aus der Leber kommt.

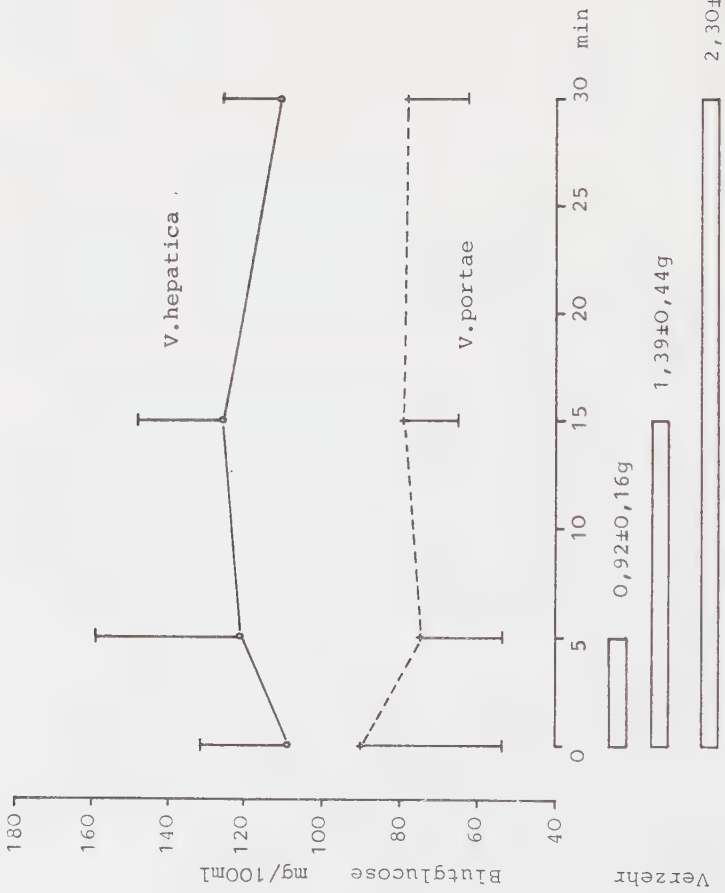


Abb.5 : Blutglucosespiegel während spontaner Mahlzeiten von Ratten
(HK-Vorführung, HF-Mahlzeit)

In den Versuchen 6 und 7 wurde der Einfluß einer spontanen Mahlzeit auf die Blutglucosekonzentrationen in der V.portae und V.hepatica bei kohlenhydratreich gefütterten Ratten (= HK-Diät, siehe Tabelle 1) untersucht.

Die Versuchsanordnung für Versuch 6 und 7 war dieselbe wie in den vorausgegangenen Experimenten. Die Blutentnahmezeiten bei Versuch 6 waren identisch mit den Zeiten von Versuch 2 (0, 5, 15 und 30 min), während bei Versuch 7 der 5 min-Wert durch einen 45 min-Wert ersetzt wurde.

Die Ergebnisse beider Versuche sind in den Abbildungen 6 und 7 zusammengefaßt.

In Versuch 6 stieg die Blutglucosekonzentration in der V.hepatica während der Mahlzeit an, wobei der Konzentrationsanstieg in den ersten 5 min am deutlichsten war. In der V.portae blieb in Versuch 6 die Blutglucosekonzentration in den ersten 5 min unverändert und stieg dann bis zum Ende der Mahlzeit signifikant an ($p < 0,002$).

Die Differenz der Blutglucosekonzentration zwischen der V.hepatica und der V.portae stieg in Versuch 6 von 24mg/100ml zu Beginn der Mahlzeit auf 41mg/100ml nach 5 min an. Gegen Ende der Mahlzeit wurde die Differenz mehr als die Hälfte kleiner. Signifikante diesbezügliche Unterschiede ergaben sich zwischen 0 und 5 min ($p < 0,05$), 5 und 15 min ($p < 0,01$), und 5 und 30 min ($p < 0,05$). Die anfängliche Zunahme der Differenz zwischen beiden Gefäßen spricht für eine verstärkte Freisetzung von Glucose aus der Leber.

In Versuch 7 stieg die Blutglucosekonzentration in der V.hepatica zunächst stark an, um 30 min nach Beginn der Mahlzeit wieder leicht abzufallen (siehe Abbildung 7). Das Ende der Mahlzeit war bei diesem Versuch etwa 30 min nach Beginn der Mahlzeit erreicht. Die Unterschiede zwischen

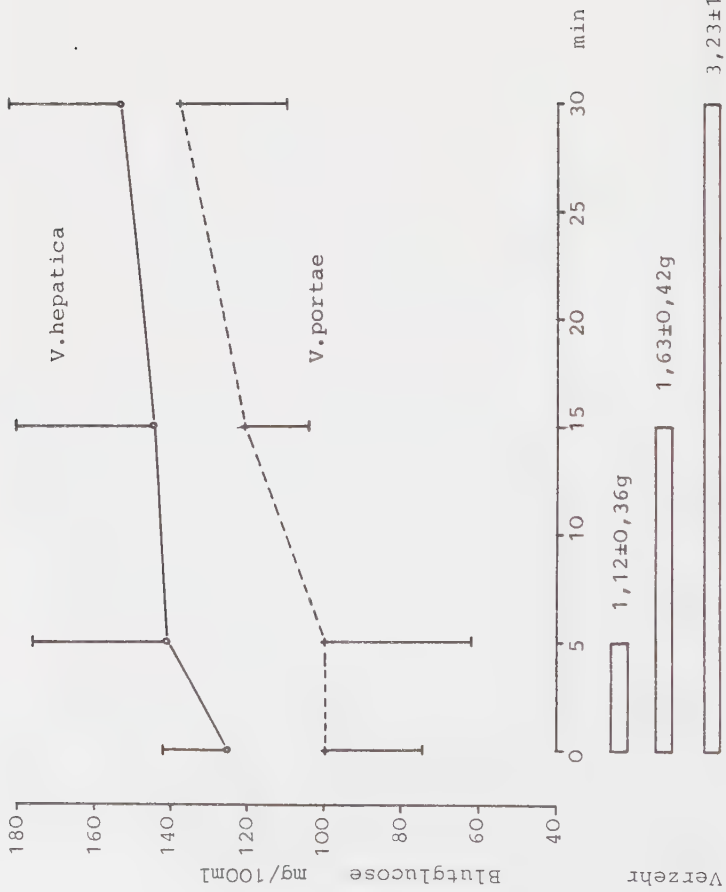


Abb.6 : Blutglucosespiegel während spontaner Mahlzeiten von Ratten (HK-Diät)

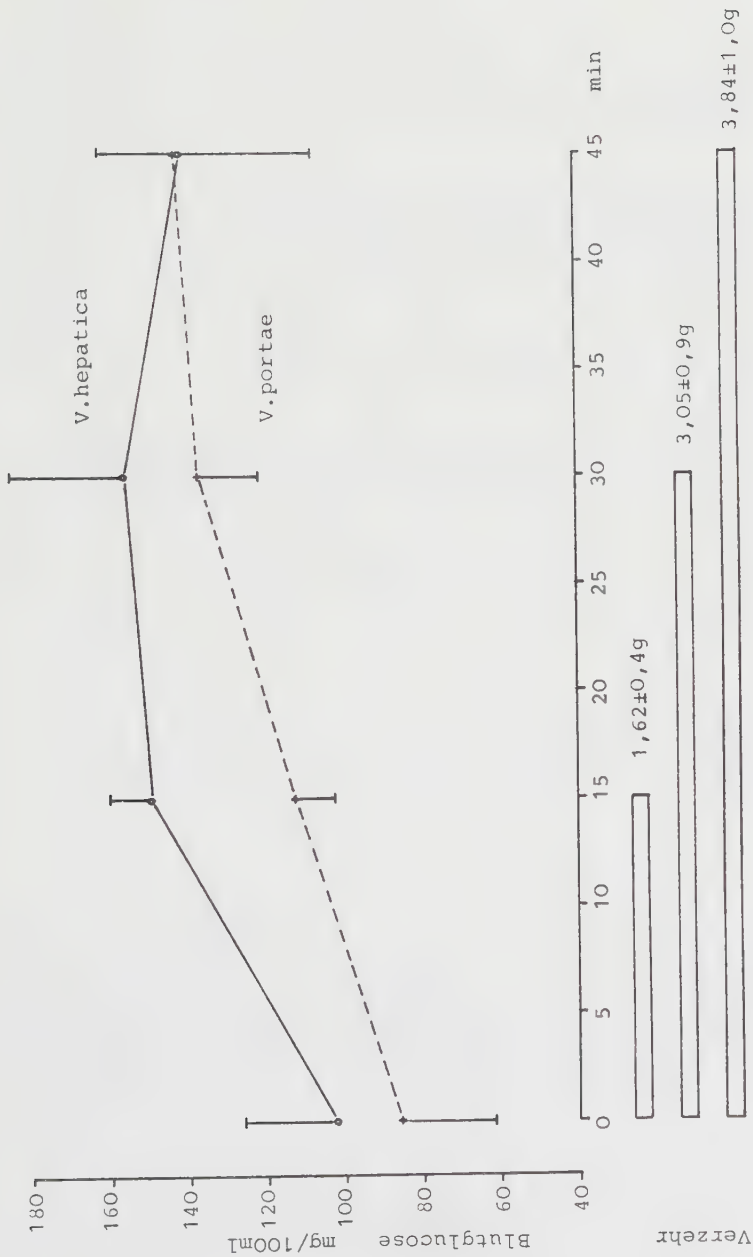


Abb.7 : Blutglucosespiegel während spontaner Mahlzeiten von Ratten (HK-Diät)

den Zeitpunkten 0 und 15 min ($p < 0,002$) und 0 und 45 min ($p < 0,01$) waren signifikant.

Die Blutglucosekonzentration in der V.portae stieg in den ersten 30 Minuten, bedingt durch die Resorption von Glucose aus dem Darm, linear an, und blieb zwischen der 30. und 45. min nach Beginn der Mahlzeit in etwa konstant. Zwischen 0 und 15 min ($p < 0,02$), 15 und 30 min ($p < 0,002$), 0 und 30 min ($p < 0,002$) und 0 und 45 min ($p < 0,002$) waren die betreffenden Werte signifikant verschieden.

Die Differenz zwischen den Blutglucosekonzentrationen in der V.hepatica und der V.portae erhöhte sich im Verlauf der Mahlzeit von 16mg/100ml (0 min-Wert) auf 36mg/100ml (15 min-Wert), sank nach 30 min auf 18mg/100ml und 45 min nach Beginn der Mahlzeit auf 0mg/100ml ab. Statistisch war der Unterschied zwischen 0 und 15 min ($p < 0,02$), 15 und 30 min ($p = 0,05$) und 15 und 45 min ($p < 0,05$) signifikant.

In beiden Versuchen zeigte sich somit, daß es im Verlauf einer kohlenhydratreichen Mahlzeit zu einer Freisetzung von Glucose aus der Leber kommt, wobei das Maximum der Freisetzung 5 bzw. 15 min nach Beginn der Mahlzeit lag.

Blutglucosekonzentration in der V.portae und Aorta

Diese Bestimmung wurde in Versuch 5 durchgeführt. Sie sollte zusammen mit der später besprochenen Darmglykogenbestimmung dazu dienen, um festzustellen, ob der Kohlenhydratstoffwechsel der Darmwand im Verlauf einer spontanen Mahlzeit etwaigen Änderungen unterworfen ist, und ob diese Änderungen im Zusammenhang mit der Verzehrsregulation stehen könnten.

Die Versuchsanordnung für Versuch 5 war dieselbe, wie für die Versuche 1-4. Die Blutentnahmezeiten entsprachen denen in Versuch 4 (0, 5, 15 und 30 min). Als Versuchsdiät diente die HF-Diät (siehe Tabelle 2).

Wie Abbildung 8 zeigt, verhielt sich die Blutglucosekonzentration in der V.portae ähnlich wie in den Versuchen 1-4 (Abbildung 2-5).

Die Blutglucosekonzentration in der Aorta blieb im Verlauf der Mahlzeit relativ konstant und war generell höher als in der V.portae. Dies spricht für eine Metabolisierung von Glucose in der Darmwand.

Die Differenz der Blutglucosekonzentration zwischen der V.portae und der Aorta nahm zu Beginn der Mahlzeit etwas zu und verringerte sich gegen Ende der Mahlzeit wieder. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, daß die aufgenommene Mahlzeit kohlenhydratarm war.

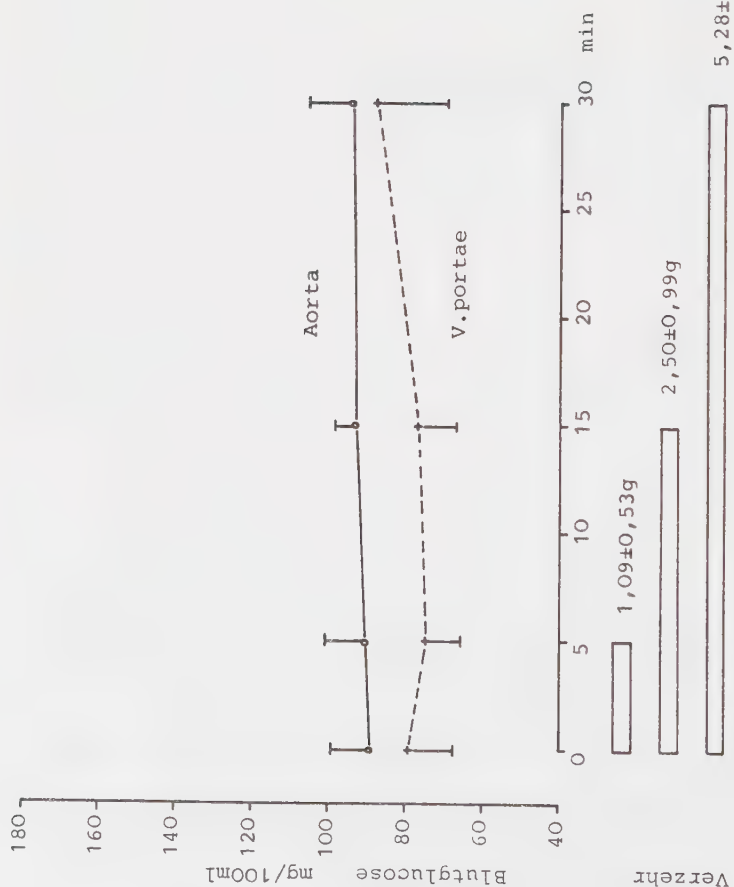


Abb. 8 : Blutglucosespiegel während spontaner Mahlzeiten von Ratten (HF-Diät)

Ergebnisse der Glykogenbestimmung

Leberglykogen

Parallel zu den Blutglucosebestimmungen in der V.hepatica und der V.portae wurde der Gehalt des Glykogens in der Leber der Tiere in den Versuchen 1-4 und 7 ermittelt. Dies sollte dazu dienen, die bereits mehrfach im vorausgegangenen Kapitel erwähnte Glucosefreisetzung aus der Leber während einer Mahlzeit näher zu charakterisieren.

In Versuch 1 und 2 (Abbildung 9 und 10) wiesen die Leberglykogenwerte im Verlauf einer spontanen Mahlzeit keine besonderen Veränderungen auf. Zwar ist ein leichter Abfall des Glykogenwertes nach 5 min (Versuch 1) bzw. nach 15 min (Versuch 2) zu verzeichnen, jedoch sind beide Veränderungen statistisch nicht signifikant.

Bemerkenswert war bei beiden Versuchen der allgemein niedrige Glykogengehalt der Leber (durchschnittlich 1,6%), dessen Ursache wohl in der kohlenhydratarmen Fett-Diät zu suchen ist, die den Tieren 14 Tage lang verfüttert wurde. ZARAGOZA and FELBER (1970) wiesen ebenfalls nach, daß bei fettreich gefütterten Tieren der Leberglykogenspiegel etwa 40-50% niedriger ist, als bei Tieren, die mit kohlenhydratreicher Diät ernährt wurden.

In Versuch 4 sollte geklärt werden, wie sich der Glykogengehalt der Leber nach einer fettreichen Mahlzeit bei kohlenhydratreich (HK-Diät) vorgefütterten Ratten verhält, deren Leberglykogengehalt nach Literaturangaben (EISENSTEIN et al., 1974) höher ist als bei fettreich (HF-Diät) vorgefütterten Ratten.

Die Ergebnisse des 4.Versuches sind in Abbildung 11 zusammengefaßt. Es zeigte sich, daß sich der Glykogengehalt während der HF-Mahlzeit nicht veränderte, obwohl die Aus-

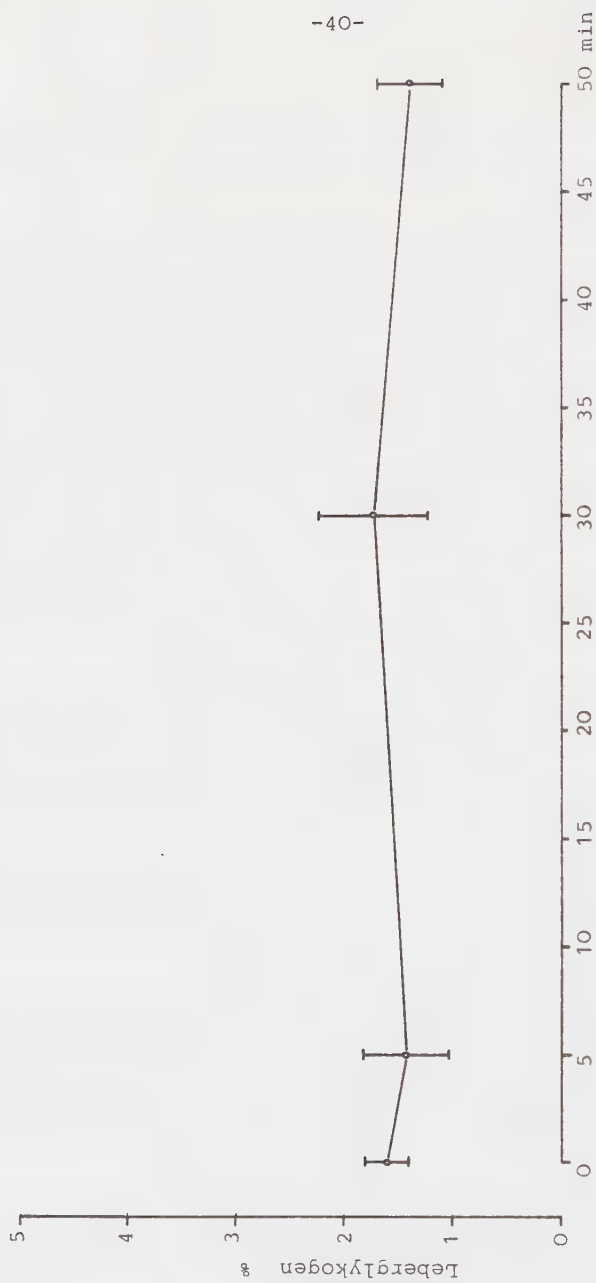


Abb.9 : Leberglykogengehalt während spontaner Mahlzeiten von Ratten (HF-Diät)

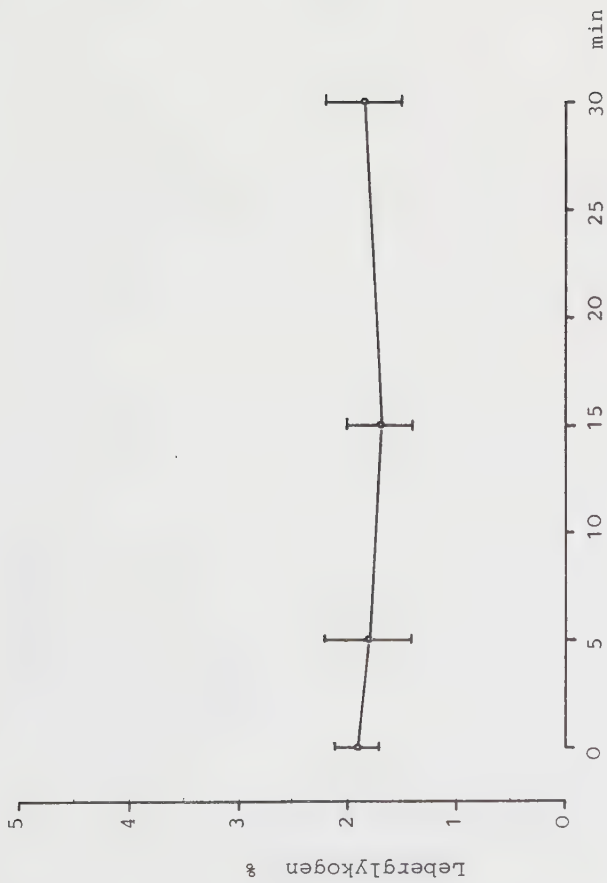


Abb.10 : Leberglykogengehalt während spontaner Mahlzeiten von Ratten (HF-Diät)

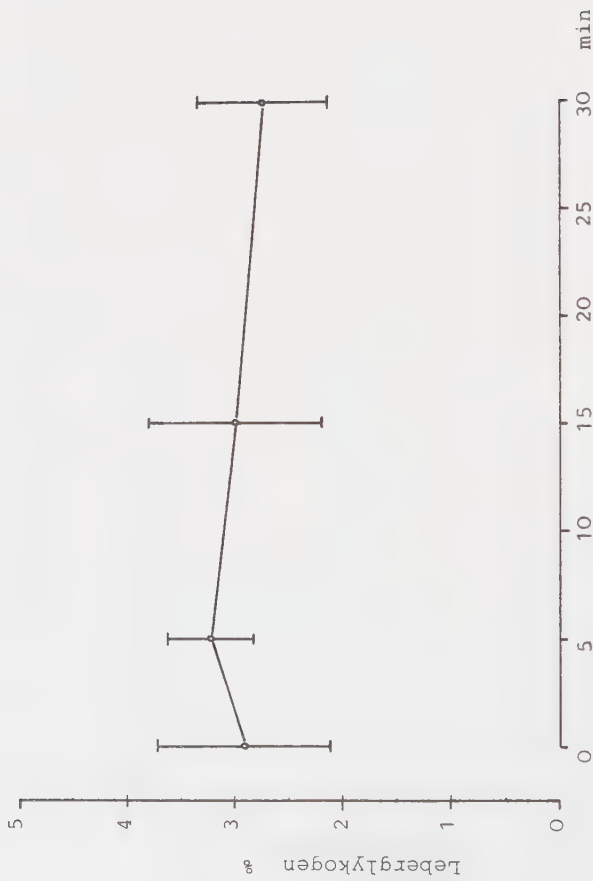


Abb.11 : Leberglykogengehalt während spontaner Mahlzeiten von Ratten
(HK-Vorführung, HF-Mahlzeit)

gangswerte höher waren als bei den vorhergehenden Versuchen.

Damit scheint sich, unabhängig von der Vorfütterung bzw. der Höhe des Leberglykogengehaltes, der Leberglykogenspiegel im Verlauf einer fettreichen Mahlzeit nicht nennenswert zu verändern.

Im 3. Versuch wurde der Leberglykogengehalt von eiweißreich ernährten (HP-Diät) Tieren untersucht. Das Resultat ist in Abbildung 12 graphisch dargestellt. Der Glykogengehalt der Leber änderte sich auch in diesem Fall nicht signifikant.

In Abbildung 13 (Versuch 7) ist zusehen, daß der Glykogengehalt der Leber während einer kohlenhydratreichen Mahlzeit (HK-Diät) von 3,9% (Zeitpunkt 0 min) auf 3,3% (Zeitpunkt 15 min) absinkt und gegen Ende der Mahlzeit (Zeitpunkt 30 min) und 45 min nach Beginn der Mahlzeit seinen Ausgangswert von 3,9% wieder erreichte. Der Abfall war zudem signifikant ($p < 0,05$, einseitige Fragestellung). Dieses Ergebnis bestätigt Befunde von LANGHANS (1981).

Resümierend läßt sich zu den Leberglykogenwerten sagen, daß der Leberglykogenspiegel nur im Verlauf einer kohlenhydratreichen, nicht jedoch im Verlauf einer fettreichen oder proteinreichen Mahlzeit vorübergehend abzusinken scheint.

Vergleicht man die Ergebnisse der Leberglykogenbestimmungen mit den in denselben Versuchen gemessenen Blutglucosewerten, so läßt sich ableiten, daß die Glucosefreisetzung aus der Leber während einer fett- oder proteinreichen Mahlzeit durch Gluconeogenese und nicht durch Glykogenolyse zustande kommt.

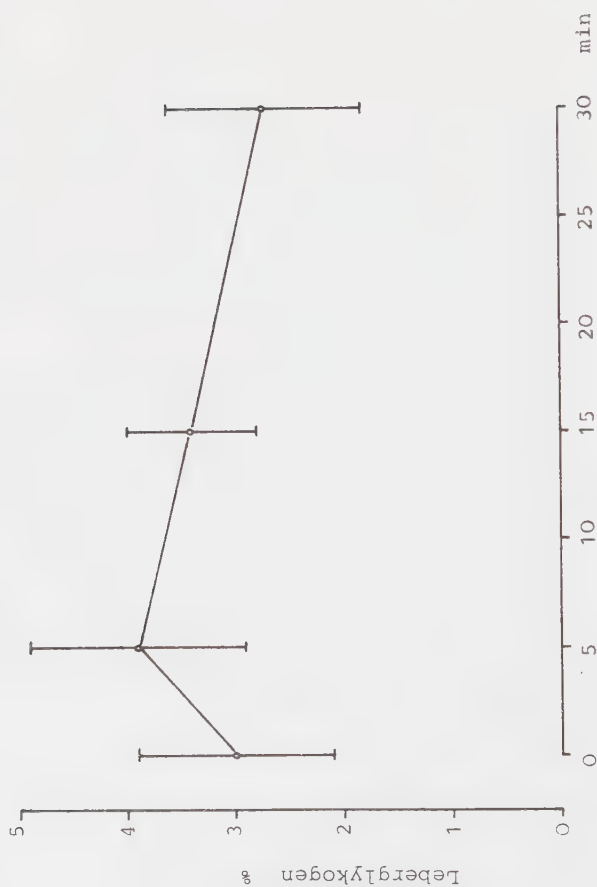


Abb. 12 : Leberglykogengehalt während spontaner Mahlzeiten von Ratten (HP-Diät)

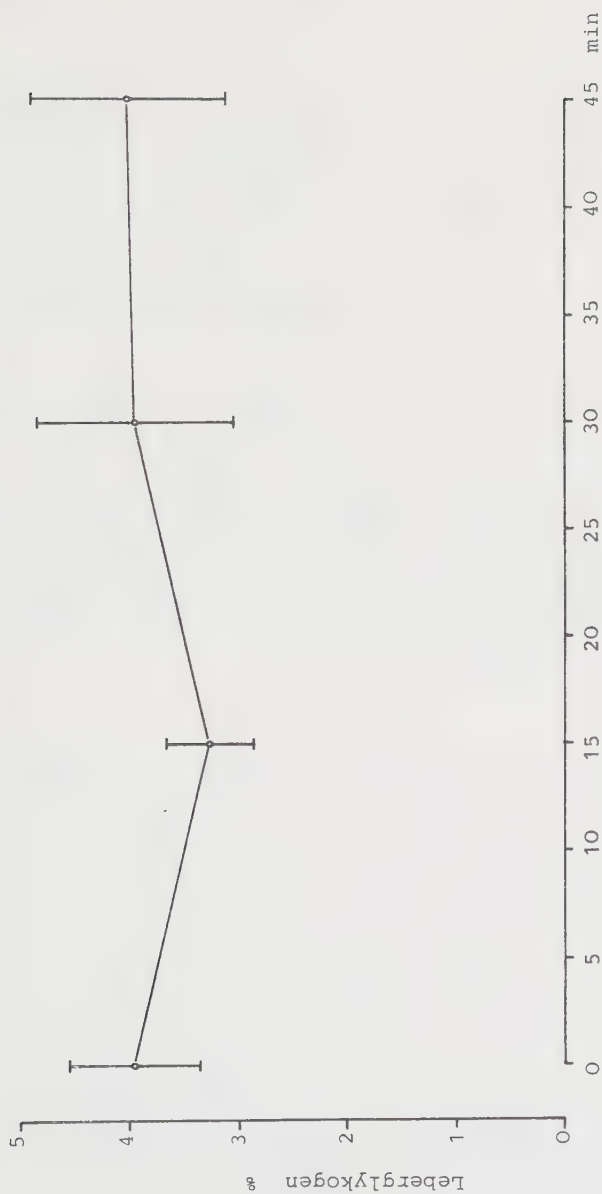


Abb.13 : Leberglykogengehalt während spontaner Mahlzeiten von Ratten (HK-Diät)

Darmglykogen

Die Vermutung, daß der Gastrointestinaltrakt eine Rolle in der Kontrolle der Futteraufnahme spielt, war bereits seit längerer Zeit Gegenstand vieler Untersuchungen (BOOTH, 1972; CAMPBELL and DAVIS, 1974; GLICK and MODAN, 1976; REZEK and NOVIN, 1976; YIN and TSAI, 1973). Da bezüglich des Glykogengehaltes der Darmwand kaum Untersuchungen vorliegen, haben wir auch geprüft, ob sich der Glykogengehalt des Dünndarms während einer Mahlzeit ändert.

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 14-15 dargestellt. Es zeigte sich, daß der Glykogengehalt des Jejunums sowohl bei Verfütterung einer eiweißreichen (Versuch Nr.9), als auch einer fettreichen (Versuch Nr.5) Diät äußerst gering war. Außerdem veränderte sich der Glykogengehalt der Dünndarmwand während einer Mahlzeit nicht signifikant. Das gleiche Resultat lieferte eine Untersuchung an kohlenhydratreich gefütterten Ratten.

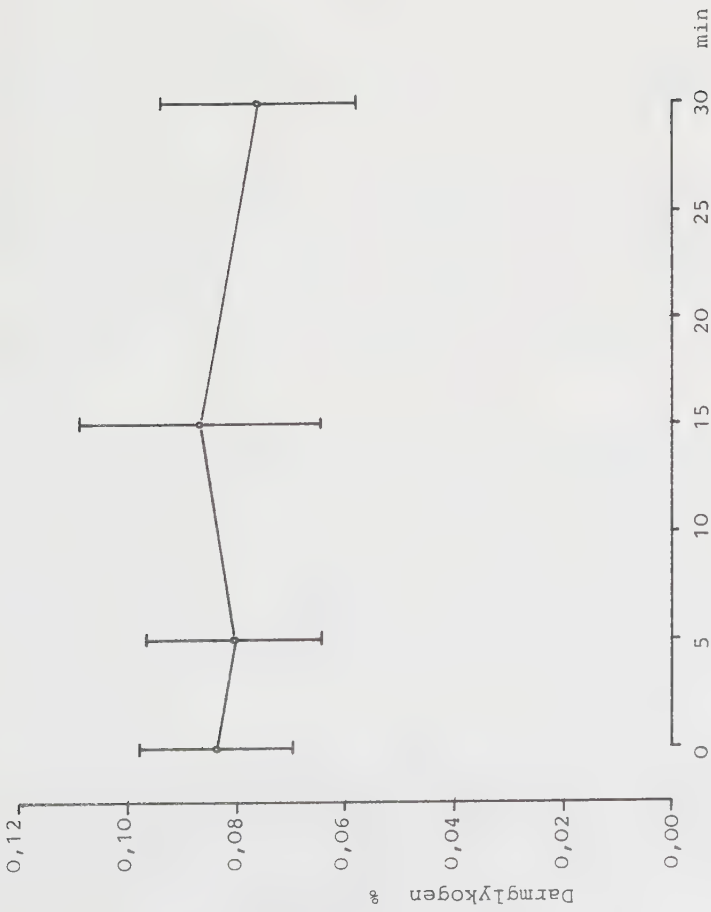


Abb.14.: Darmglykogengehalt während spontaner Mahlzeiten von Ratten (HF-Diät)

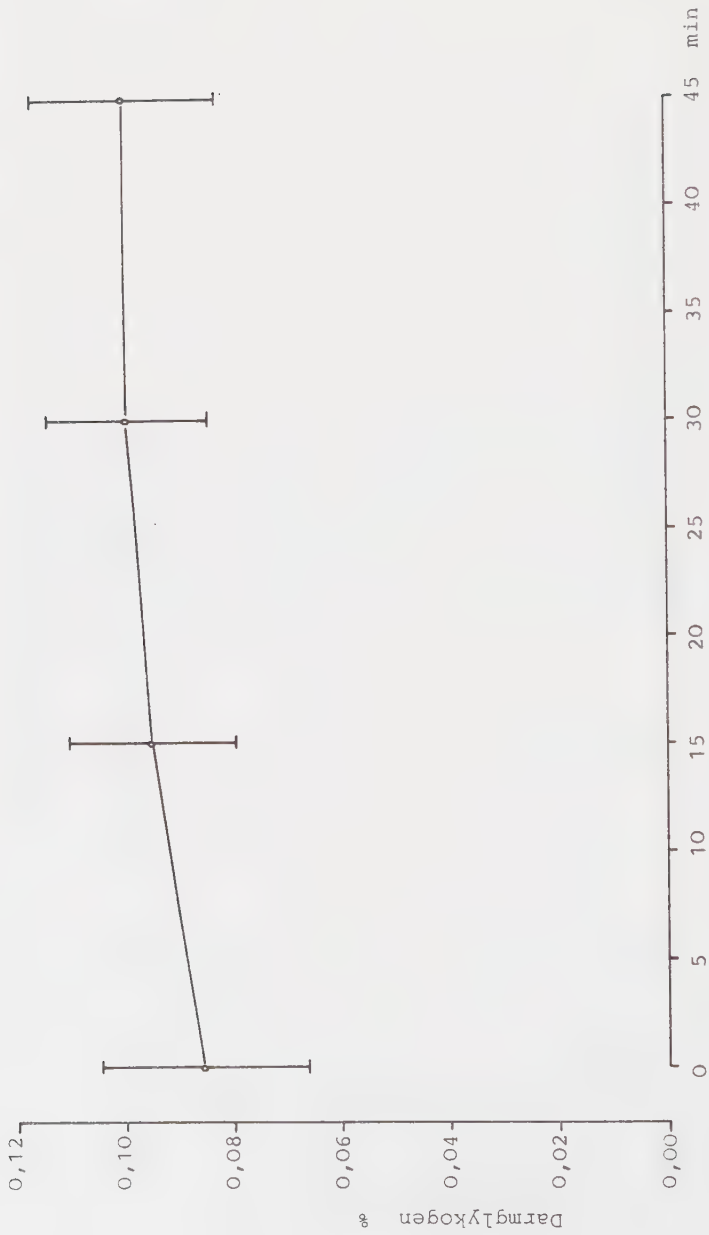


Abb.15 : Darmglykogengehalt während spontaner Mahlzeiten von Ratten (HP-Diät)

Ergebnisse der Glucagonbestimmungen

Wie im Literaturteil der Arbeit bereits ausführlich dargestellt, führt die Injektion von Glucagon zu einer Verzehrsdepression (MARTIN and NOVIN, 1977; VANDERWEELE et al., 1979; GEARY et al., 1981). Glucagon kommt daher als Sättigungshormon in Betracht, wenn es während einer Mahlzeit in verstärktem Umfang in die Blutbahn abgegeben wird. Wir haben daher die Glucagonkonzentrationen im Pfortaderblut im Verlauf von Mahlzeiten gemessen. Die Messung erfolgte im Pfortaderblut, weil das Blut aus dem Pankreas zunächst in die Pfortader gelangt. Bei einem Teil der Versuche wurde Glucagon auch im Aortenblut bestimmt.

In Versuch 6 wurde der Glucagongehalt des Blutes der Vena portae während einer kohlenhydratreichen Mahlzeit gemessen. Das Ergebnis ist in Abbildung 16 graphisch dargestellt. Der Glucagongehalt betrug zu Beginn der Mahlzeit 413pg/ml und stieg im Verlauf der Mahlzeit auf einen Maximalwert von 652pg/ml an. Der Anstieg war allerdings nicht signifikant.

In Versuch 8 wurde der Glucagongehalt im Plasma der V. portae und der Aorta im Verlauf einer fetthaltigen Mahlzeit gemessen. Dabei zeigte sich, wie Abbildung 17 verdeutlicht, in der V. portae ebenfalls ein deutlicher Anstieg der Glucagonkonzentration während der Mahlzeit. 45 Minuten nach Beginn der Mahlzeit erreichte der Glucagonspiegel eine Höhe von 794pg/ml. Zu Beginn der Mahlzeit lag er bei 362pg/ml. Die Unterschiede sind allerdings ebenfalls nicht signifikant.

In der Aorta blieben die Plasmawerte für Glucagon im Verlauf einer HF-Mahlzeit relativ konstant und stiegen erst nach Beendigung der Mahlzeit leicht an. Im allgemeinen waren die Glucagonkonzentrationen im Pfortaderblut höher als im Aortenblut.

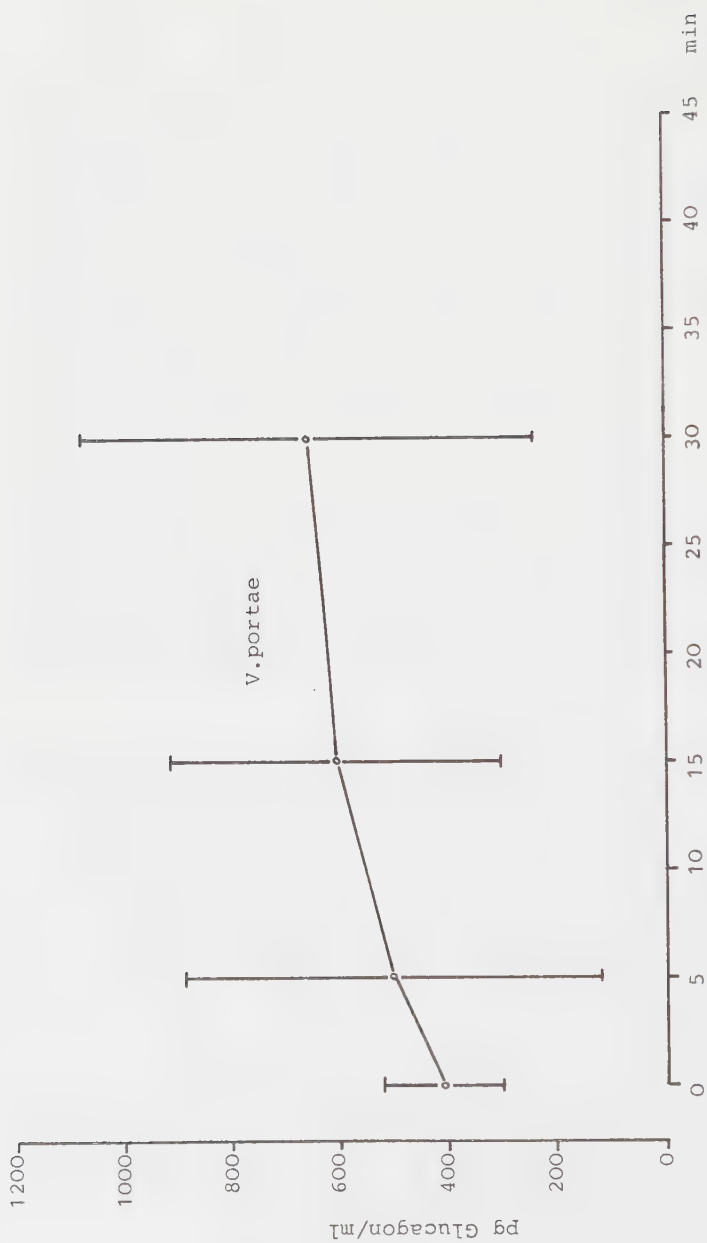


Abb. 16 : Glucagongehalt des Pfortaderplasmas während spontaner Mahlzeiten von Ratten (HK-Diät)

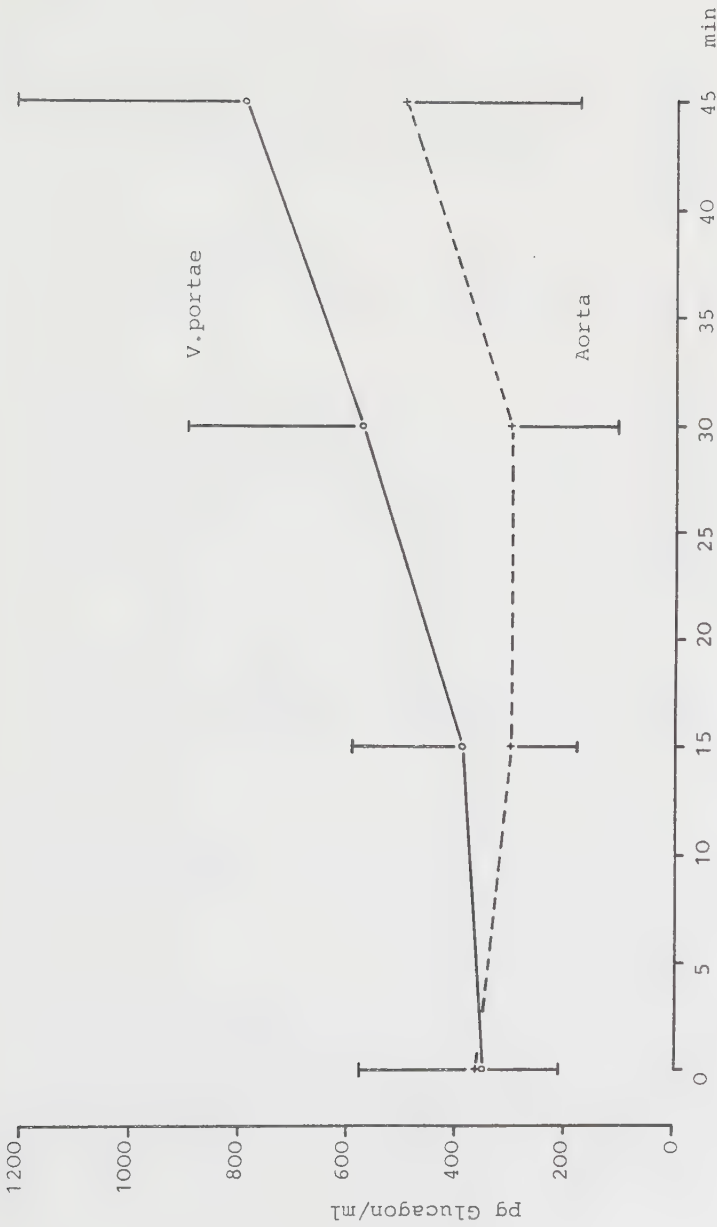


Abb. 17 : Glucagongehalt des Pfortader- bzw. Aortenplasmas während spontaner Mahlzeiten von Ratten (HF-Diät)

Höhere Glucagonwerte im Blut der V.portae als im peripheren Blut wurden bereits 1962 von UNGER et al. gefunden. ASSAN (1972) stellte zudem fest, daß der "porto-periphere" Glucagon-Gradient variabel ist und während des Fastens minimal ist. Diese Ergebnisse decken sich mit den von uns gefundenen Resultaten.

In Versuch 9 wurde als Diät eine proteinreiche Mahlzeit verfüttert. Abermals wurden die Glucagonkonzentrationen im Pfortader- und Aortenblut im Verlauf einer Mahlzeit gemessen.

Abbildung 18 zeigt die Ergebnisse von Versuch 9. Der Glucagongehalt im Portalplasma stieg während der Mahlzeit von 383pg/ml (0 min) auf 858pg/ml (30 min) an und sank innerhalb von 15 min nach Beendigung der Mahlzeit leicht ab. Der Anstieg zwischen 0 min und 30 min war signifikant ($p < 0,01$). Ebenfalls signifikant stieg der Glucagongehalt in der Aorta im Verlauf der Mahlzeit an ($p < 0,05$).

Die Differenz der Glucagonwerte zwischen V.portae und Aorta erhöhte sich 30 Minuten nach Beginn der Mahlzeit signifikant ($p < 0,01$) von 77pg/ml (0 min-Wert) auf 427pg/ml (30 min-Wert).

Bemerkenswert war in diesem Versuch noch die Tatsache, daß die Glucagonwerte in der V.portae und in der Aorta, sowie die Differenzen zwischen diesen Werten ihr Maximum gegen Ende der Mahlzeit erreichten.

Bei Verabreichung einer Mahlzeit stieg also bei allen Versuchen - unabhängig von der Diät - der Glucagongehalt im Plasma der V.portae bis zum Ende der Mahlzeit an. Der Glucagongehalt des Aortenplasmas war im allgemeinen niedriger als derjenige des Portalplasmas. Dies gilt vor allem während der Mahlzeit.

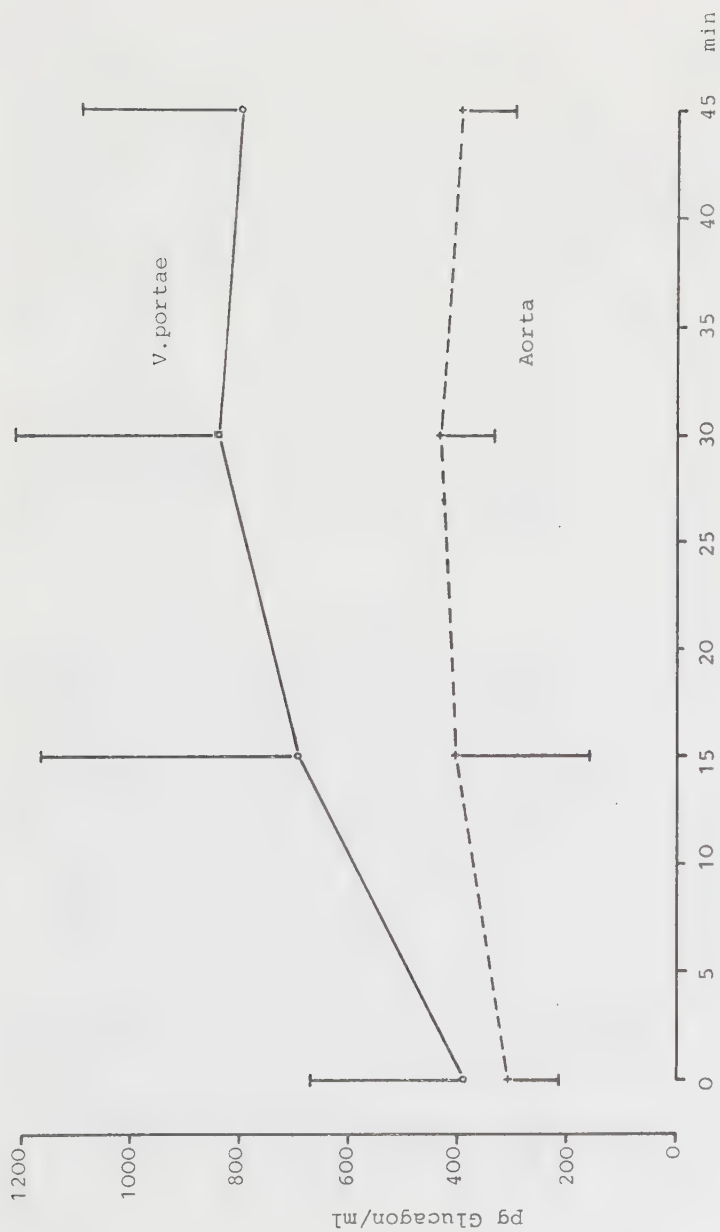


Abb.18 : Glucagongehalt des Pfortader- bzw. Aortenplasmas während spontaner Mahlzeiten von Ratten (HP-Diät)

DISKUSSION

Nach Untersuchungen von GEARY et al. (1980;1981) kommt es bei der Ratte während der Aufnahme einer kohlenhydratreichen Mahlzeit in der Leber zu einer vorübergehenden Glykogenolyse sowie zu einer Hyperglykämie in der Vena hepatica. Da andererseits die durch Injektion von Glucagon provozierte Glykogenolyse mit einer Verzehrsdepression einherging (GEARY et al., 1980;1981), wurde die durch Aufnahme einer kohlenhydratreichen Mahlzeit induzierte Glucosefreisetzung aus der Leber mit dem Zustandekommen der Sättigung in Verbindung gebracht. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß es mehrere Hinweise auf die Existenz glucosesensitiver hepatischer "Sättigungsrezeptoren" gibt (siehe Literaturteil).

Ausgehend von den Befunden von GEARY et al. (1980;1981), interessierte daher, ob ein Anstieg der Glucagonkonzentration im Pfortaderblut während der Aufnahme einer Mahlzeit als Auslöser für die Glykogenolyse in der Leber in Betracht kommt. Dabei wurde auch der Einfluß der Futterzusammensetzung auf eine etwaige Glucagonfreisetzung während der Aufnahme einer Mahlzeit geprüft. Ratten wurden daher entweder kohlenhydratreich (HK), fettreich (HF) oder proteinreich (HP) gefüttert. Neben der Glucagonkonzentration im Plasma wurden zur Beurteilung der Glucosefreisetzung aus der Leber der Leberglykogengehalt sowie die Blutglucosekonzentrationen in der Vena hepatica und Vena portae bestimmt. Dabei interessierte vor allem auch die Konzentrationsdifferenz der Blutglucose zwischen Vena hepatica und Vena portae, die, wenn auch mit gewissen Einschränkungen, zur Beurteilung der Glucosefreisetzung aus der Leber herangezogen werden kann. Die diesbezüglichen Einschränkungen beziehen sich vor allem auf mögliche Ver-

änderungen der Leberdurchblutung während der Aufnahme einer Mahlzeit sowie auf den Umstand, daß die Blutversorgung der Leber nicht nur über die Pfortader, sondern zusätzlich über die Arteria hepatica erfolgt. Dabei übertrifft allerdings der portale den arteriellen Blutanteil um etwa das Doppelte (GUYTON, 1976). Außerdem änderte sich in einem entsprechenden Versuch (Versuch 5, HF-Fütterung) die Blutglucosekonzentration in der Aorta, aus der die Arteria hepatica entspringt, während einer Mahlzeit nicht.

Die Aufnahme einer Mahlzeit führte, unabhängig von der Zusammensetzung der Mahlzeit (HK-, HF- bzw. HP-Mahlzeit), zu einem raschen Anstieg der Glucagonkonzentration im Pfortaderplasma, nicht dagegen im Aortenplasma. Dies spricht für eine Freisetzung von Glucagon aus den Alpha-Zellen der Langerhanschen Inseln während einer Mahlzeit. Glucagon kommt damit als "Sättigungshormon" in Betracht.

Nach Befunden von DE JONG et al. (1977) scheint es bei der Ratte bereits durch die Aufnahme von Futter in die Mundhöhle reflektorisch zu einer geringen Glucagonausschüttung zu kommen (= "early glucagon response"). Zum Teil könnte daher der in unseren Versuchen während der Aufnahme einer Mahlzeit zu verzeichnende deutliche Anstieg der Glucagonkonzentration im Pfortaderplasma auf diesen "early glucagon response" zurückzuführen sein.

Auffälligerweise ließ sich in unseren Versuchen nur im Verlauf kohlenhydratreicher, nicht jedoch fettreicher und proteinreicher Mahlzeiten eine kurzfristige Glykogenolyse nachweisen, obgleich alle Mahlzeiten zu einem deutlichen Anstieg der Glucagonkonzentration im Pfortaderplasma führten.

Wahrscheinlich ist daher die durch Aufnahme einer kohlenhydratreichen Mahlzeit induzierte Glykogenolyse nicht ausschließlich auf die Ausschüttung von Glucagon zurückzuführen.

Trotz des Ausbleibens einer nennenswerten Nettoglykogenolyse schien im Verlauf fett- bzw. proteinreicher Mahlzeiten die ohnehin sehr ausgeprägte Glucosefreisetzung aus der Leber noch zuzunehmen. Dies läßt sich zumindest aus der zeitweisen Zunahme der Blutglucosekonzentrationsdifferenz zwischen Vena hepatica und Vena portae im Verlauf der Mahlzeit ablesen.

Da sich der Leberglykogengehalt nicht nennenswert veränderte, muß die aus der Leber freigesetzte Glucose in diesem Fall weitgehend der Gluconeogenese entstammen. Die definitive Klärung der Frage, inwieweit Veränderungen in der Gluconeogeneserate bei kohlenhydratarmer Ernährung für die Verzehrsregulation von Bedeutung sind, muß allerdings weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Wenn, wie verschiedentlich vermutet (RUSSEK et al., 1968; SCHMITT, 1973; NIIJIMA, 1969), glucosesensitive hepatische "Sättigungsrezeptoren" existieren, könnte eine erhöhte Freisetzung von Glucose aus der Leber infolge einer Steigerung der Gluconeogenese am Zustandekommen der Sättigung beteiligt sein. Beim Schaf haben sich diesbezüglich erste experimentelle Anhaltspunkte ergeben (FORBES, 1980). Die Infusion des glucoplastischen Substrats Propionsäure in die Pfortader führte bei dieser Spezies zu einer deutlichen Verzehrsdepression, die nach Durchtrennung der hepatischen Vagusäste nicht mehr auftrat. Andere, nicht glucoplastische flüchtige Fettsäuren erbrachten keine entsprechenden Effekte.

In allen unseren Versuchen fiel während der Aufnahme kohlenhydratarmer Mahlzeiten (HF- und HP-Mahlzeiten) die Glucosekonzentration in der Pfortader leicht, wenn auch nicht signifikant, ab, was für eine Erhöhung des Glucosestoffwechsels in der Magen- und Darmwand spricht, da sich die Glucosekonzentration im arteriellen Blut (Aorta) nicht entsprechend veränderte (Versuch 5).

Der Abfall des Blutglucosespiegels in der Pfortader während kohlenhydratarmer Mahlzeiten kann jedoch auf keine gesteigerte Glykogenspeicherung in der Dünndarmwand zurückgeführt werden, da sich der ohnehin geringe Glykogengehalt der Dünndarmwand während der Mahlzeiten nicht veränderte.

Inwieweit der Stoffwechsel der Dünndarmmucosa bei der Regulation der Nahrungsaufnahme eine Rolle spielt, ist eine völlig offene Frage. Man weiß nur, daß die Infusion von Nährstoffen in den Dünndarm zu einer sehr raschen Verzehrsdepression führt, während dies bei parenteraler Infusion von Nährstoffen häufig nicht der Fall war (VAN-DEWEELE et al., 1974; REZEK et al., 1975; REZEK and NOVIN, 1976).

ZUSAMMENFASSUNG

Mehrere Befunde weisen auf die Beteiligung des hepatischen Kohlenhydratstoffwechsels an der Regulation der Nahrungsaufnahme hin. In der vorliegenden Arbeit wurde daher bei Ratten im Verlauf spontaner Mahlzeiten die Blutglucosekonzentration in der Vena hepatica und Vena portae, der Leberglykogengehalt und das pankreatische Glucagon in der Pfortader und Aorta bestimmt. Dabei wurde den Tieren entweder eine kohlenhydratreiche (HK), fettreiche (HF) oder proteinreiche (HP) Mahlzeit angeboten.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

- 1) Der Leberglykogenspiegel blieb im Verlauf spontaner HF- und HP-Mahlzeiten konstant, während im Verlauf von HK-Mahlzeiten ein kurzfristiger Abfall des Leberglykogens zu verzeichnen war.
- 2) Unabhängig vom Mahlzeitentyp fand während einer Mahlzeit eine mehr oder weniger verstärkte Glucosefreisetzung aus der Leber statt.
- 3) Die Glucagonkonzentration des Pfortaderplasmas stieg sowohl während der Aufnahme kohlenhydratreicher (HK-Mahlzeiten) als auch kohlenhydratarmer (HF- bzw. HP-Mahlzeiten) Mahlzeiten an. Glucagon kommt damit als Sättigungshormon in Betracht, da die Injektion von Glucagon zu einer Verzehrsdepression führt.

Aufgrund dieser Beobachtungen scheint die mehr oder weniger erhöhte Glucosefreisetzung aus der Leber während einer kohlenhydratfreien Mahlzeit auf eine gesteigerte Gluconeogenese, während einer kohlenhydratreichen Mahlzeit dagegen auf eine kurzfristig erhöhte Glykogenolyse zurückzuführen zu sein.

Die erhöhte Glucosefreisetzung aus der Leber während der Aufnahme einer Mahlzeit könnte für das Zustandekommen der Sättigung von Bedeutung sein, da es zahlreiche Hinweise auf die Existenz glucosesensitiver "Sättigungsrezeptoren" in der Leber gibt.

SUMMARY

Food Composition and Regulation of Food Intake

Several experimental findings indicate that the hepatic carbohydrate metabolism is involved in the control of food intake. In the present investigation we therefore measured blood glucose levels in the portal and hepatic vein, liver glycogen levels and concentrations of pancreatic glucagon in the portal and aortal plasma during spontaneous meals in rats. The animals received meals either rich in carbohydrate (HK), fat (HF) or protein (HP).

The following results were obtained:

- 1) Liver glycogen levels remained unaffected during HF- and HP-meals, while HK-meals induced a short-term glycogenolysis.
- 2) Independent of the type of the meal, a more or less increased glucose release from the liver occurred during the meal.
- 3) The glucagon concentration of the portal plasma increased during the intake of carbohydrate-rich (HK-meals) and carbohydrate-poor (HF- and HP-meals) meals. Glucagon might therefore act as a satiety hormone, because glucagon injections reduce food intake.

According to our observations, meal contingent increased glucose output from the liver is mainly due to an increased gluconeogenesis during carbohydrate-poor meals and to an increased glycogenolysis during carbohydrate-rich meals. The meal contingent increased hepatic glucose output might be important for the production of satiety, because there are several indications for the existence of glucose-sensitive "satiety receptors" in the liver.

LITERATURVERZEICHNIS

ADAIR, W.R., N.E. MILLER, and D.A. BOOTH, 1968

Effects of continuous intravenous infusion of nutritive substances on consumatory behaviour in rats

Comm. Behav. Biol. A 2, 25-37

ADRIAN, T.E., S.R. BLOOM, K. HERMANSEN, and J. IVERSON, 1978

Pancreatic polypeptide, glucagon and insulin secretion from the isolated perfused canine pancreas.

Diabetologia 14, 413-417

ANAND, B.K., and J.R. BROBECK, 1952

Hypothalamic control of food intake in rats and cats.

Yale J. Biol. Med. 24, 123-140

ANAND, B.K., S. DUA, and K. SHOENBERG, 1955

Hypothalamic control of food intake in cats and monkeys.

J. Physiol. London 127, 143-152

ANAND, B.K., G.S. CHHINA, K.N. SHARMA, S. DUA, and B. SINGH, 1964

Activity of single neurons in the hypothalamic feeding centers: effect of glucose.

Am. J. Physiol. 207, 1146-1154

ANTIN, J., J. GIBBS, J. HOLT, R.C. YOUNG, and
G.P. SMITH, 1975

Cholecystokinin elicits the complete behavioral
sequence of satiety in rats.

J. Comp. Physiol. Psychol. 89, 784-790

AQUILAR-PARADA, E., A.M. EISENTRAUT, and R.H. UNGER, 1969

Effects of starvation on plasma pancreatic glucagon in man.

Diabetes 18, 717-723

AREES, E.A., and J. MAYER, 1968

Goldthioglucoase and the blood-brain barrier.

Experientia 24, 1253-1254

ASSAN, R., G. ROSSELIN, J. DROUET, J. DOLAIS, and
G. TCHOBRUTSKY, 1965

Glucagon antibodies.

Lancet ii, 590-591

ASSAN, R., 1972

In vitro metabolism of glucagon.

In: Glucagon: molecular physiology, clinical and
therapeutic implications (Eds.: P.J. Lefebvre and
R.H. Unger), Pergamon Press, Oxford, pp 47-59

BAILE, C.A., W. ZINN, and J. MAYER, 1971

Feeding behaviour of monkeys: glucose utilization
rate and site of glucose entry.

Physiol. Behav. 6, 537- 541

BALAGURA, S., M. KANNER, and L.F. HARREL, 1975

Modification of feeding patterns by glucodynamic hormones.

Behav. Biol. 13, 457-465

BAUM, J., B.E. SIMONS, R.H. UNGER, and L.L. MADISON, 1962

Localization of glucagon in the alpha cells in the pancreatic islet by immunofluorescent technics.

Diabetes 11, 371-374

BELLINGER, L.L., G.J. TRIETLY, and L.L. BERNARDIS, 1976

Failure of portal glucose and adrenaline infusions or liver denervation to affect food intake in dogs.

Physiol. Behav. 16, 299-304

BERSON, S.A., and R.S. Yalow, 1959

Recent studies on insulin-binding antibodies.

Ann. N. Y. Acad. Sci. 82, 388-444

BOOTH, D.A., 1972

Modulation of the feeding response to peripheral insulin, 2-deoxy-glucose or 3-O-methyl-glucose injections.

Physiol. Behav. 8, 1069-1076

BOOTH, D.A., and S.P. JARMAN, 1976

Inhibition of food intake in the rat following complete absorption of glucose delivered into the stomach, intestine or liver.

J. Physiol. 259, 501-522

BOTTGER, I., R. DOBBS, G.R. FALOONA, and R.H. UNGER, 1973

The effects of triglyceride absorption upon glucagon, insulin, and gut glucagon-like immunoreactivity.

J. Clin. Invest. 52, 2532-2541

BOX, B.M., and G.J. MOGENSEN, 1975

Alterations in ingestive behaviours after bilateral lesions of the amygdala in the rat.

Physiol. Behav. 15, 679-688

BRANDES, I.S., 1977

Insulin induced overeating in the rat.

Physiol. Behav. 18, 1095-1102

BROBECK, J.R., 1948

Food intake as a mechanism of temperature regulation

Yale J. Biol. Med. 20, 545-552

BROWN, M., and W. VALE, 1976

Effects of neurotensin and substance p on plasma insulin, glucagon and glucose levels

Endocrinology 98, 819-822

CAHILL, G.F., Jr., S. ZOTTU, and A.S. EARLE, 1957

In vivo effects of glucagon on hepatic glycogen, phosphorylase and glucose-6-phosphatase.

Endocrinology 60, 265-269

CAMPBELL, C.S., and J.D. DAVIS, 1974

Licking rate of rats is reduced by intraduodenal and intraportal glucose infusions.

Physiol. Behav. 12(3), 357-365

CONLON, M., D. ROUILLER, and R.H. UNGER, 1980

Characterisation of the glucagon-like polypeptides released by the dog gut into the circulation.

Biochem. Soc. Trans. 8, 51-52

CURRY, D.M., and G.H. BEATON, 1958

Glucagon administration in pregnant rats

Endocrinology 63, 252-256

DE CASTRO, J., S. PAULLIN, and G. DELUGAS, 1978

Insulin and glucagon as determinants of body weight set point and microregulation in rats.

J. Comp. Physiol. Psychol. 92, 571-579

DE JONG, A., J.H. STRUBBE, and A.B. STEFFENS, 1977

Hypothalamic influence on insulin and glucagon release in the rat.

Am. J. Physiol. 2(5), E 380-E 388

EISENSTEIN, A.B., and J. STRACK, 1971

Effect of high protein feeding on gluconeogenesis in rat liver.

Diabetes 20, 577-585

EISENSTEIN, A.B., I. STRACK, and A. STEINER, 1974

Increased hepatic gluconeogenesis without a rise
of glucagon secretion in rats fed a high fat diet.

Diabetes 23, 869-875

EISENSTEIN, A.B., I. STRACK, H. GALLO-TORRES, A. GEORGIADIS,
and O.N. MILLER, 1979

Increased glucagon secretion in protein-fed rats:
lack of relationship to plasma amino acids.

Am. J. Physiol. 236(1), E 20-E 27

FALOONA, G.R., and R.H. UNGER, 1974

Glucagon.

In: Methods of Hormone Radio-immunoassay (Eds.:
B.M. Jaffe and H.R. Behrman), Academic Press, New
York, NY, pp 317-330

FORBES, J.M., 1980

Hormones and metabolites in the control of food
intake.

In: Digestive Physiology and Metabolism in Ruminants.
(Eds.: Y. Ruckebusch and P. Thivend), MTP Press
Limited, Lancaster, England, pp 145-160

GÄRTNER, K., D. BÜTTNER, K. DÖHLER, R. FRIEDEL, J. LIN-
DENA, and I. TRAUTSCHOLD, 1980

Stress response of rats to handling and experimental
procedures.

Lab. Anim. 14, 267-274

GEARY, N., W. LANGHANS, and E. SCHARRER, 1980

Hepatic glucose metabolism and the physiological control of meal taking in the rat.

XVIII. Int. Cong. Physiol. Sciences, Budapest

GEARY, N., W. LANGHANS, and E. SCHARRER, 1981

Metabolic concomitants of glucagon-induced suppression of feeding in the rat.

Am. J. Physiol., im Druck

GIBBS, J., R.C. YOUNG, and G.P. SMITH, 1973

Cholecystokinin decreases food intake in rats.

J. Comp. Physiol. Psychol. 84(3), 488-495

GIBBS, J., J.D. FALASCO, and P.R. McHUGH, 1976

Cholecystokinin-decreased food intake in rhesus-monkeys.

Am. J. Physiol. 230, 15-18

GLICK, Z., and M. MODAN, 1976

Control of food intake during continuous injection into the upper duodenum and the upper ileum of rats.

Physiol. Psychol. 5, 7-10

GROSSMAN, S.P., 1975

Role of the hypothalamus in the regulation of food and water intake.

Psychol. Rev. 82, 200-224

GROSSMAN, S.P., 1976

Neuroanatomy of food and water intake.

In: Hunger: Basic Mechanism and Clinical Implications
(Eds.: D. Novin, W. Wiryicka, and G. Bray), Raven
Press, New York, pp 51-59

GUYTON, A.C., 1976

Textbook of Medical Physiology

W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto

HEDING, L.G., 1969

The production of glucagon antibodies in rabbits.

Horm. Metab. Res. 1, 87-88

HELMAN, A.M., R. AMIRA, S. NICOLAIDIS, and R. ASSAN, 1980

Glucagon release induced by ventrolateral hypothalamic stimulation in the rat.

Endocrinology 106, 1612-1619

HETHERINGTON, A.W., and S.W. RANSON, 1949

Hypothalamic lesions and adiposity in the rat.

Anat. Rec. 78, 149-172

HOEBEL, G.B., and P. TEITELBAUM, 1966

Weight regulation in normal and hypothalamic hyperphagic rats.

J. Comp. Physiol. Psychol. 61, 189-193

HOLLOWAY, S.A., and J.A.F. STEVENSON, 1964

Effect of glucagon on food intake and weight gain
in the young rat.

Can. J. Physiol. and Pharmacol. 42, 867-869

HOUPT, R.T., and H.E. HANCE, 1971

Stimulation of food intake in the rabbit and rat by
inhibition of glucose metabolism with 2-deoxy-D-glucose.

J. Comp. Physiol. Psychol. 76, 395-400

HOUPT, K.A., and T.R. HOUPT, 1975

Effects of gastric loads and food deprivation on
subsequent food intake in suckling rats.

J. Comp. Physiol. Psychol. 88, 764-772

JANOWITZ, H.D., M.E. HANSON, and M.I. GROSSMAN, 1949

Effect of intravenously administered glucose on
food intake in the dog.

Am. J. Physiol. 156, 87-91

JENSEN, S.L., J. FAHRENKRUG, J.J. HOLST, O.V. NIELSEN,
and O.B. SCHAFFALITSKY DE MUCKADELL, 1978

Secretory effects of VIP on isolated perfused
porcine pancreas.

Am. J. Physiol. 235, E 387-E 391

KETTELHUT, I.C., M.C. FOSS, and R.H. MIGLIORINI, 1980

Glucose homeostasis in a carnivorous animal (cat)
and in rats fed a high-protein diet.

Am. J. Physiol. 239, R437- R444

LANGHANS, W., 1981

Glykogenolyse und Sättigung.

Diss. med. vet., eingereicht

LAWRENCE, A.M., 1966

Radioimmunoassayable glucagon levels in man; effects of starvation, hypoglycemia and glucose administration.

Proc. Nat. Acad. Sci. U.S. 55, 316-320

LE MAGNEN, J., and M. DEVOS, 1980

Variations of meal-to-meal liver glycogen in rats.

Neurosci. Biobehav. Res. 4, Suppl. 1, 29-32

LOTTER, E.C., and S.C. WOODS, 1977

Injections of insulin and changes of body weight.

Physiol. Behav. 18, 293-297

LOUIS-SYLVESTRE, J., J.-M. SERVANT, R. MOLIMARD, and J. LE-MAGNEN, 1980

Effect of liver denervation on the feeding pattern of rats.

Am. J. Physiol. 239, R 66-R 70

LUYCKX, A.S., 1972

Immunoassays for glucagon

In: Glucagon: Molecular Physiology, Clinical and Therapeutic Implications (Eds.: P.J. Lefebvre and R.H. Unger), Pergamon Press, Oxford, pp 285-298

MANN, H.B., and D.R. WHITNEY, 1947

On a Test of whether one or two random variables
is stochastically larger than the other.

Ann. Math. Statist. 18, 50-60

MARSHALL, N.B., R.J. BARNETT, and J. MAYER, 1955

Hypothalamic lesions in gold thioglucose- injected
mice.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 90, 240-244

MARTIN, J.R., and D. NOVIN, 1977

Decreased feeding in rats following hepatic-portal
infusion of glucagon.

Physiol. Behav. 19(4), 461-466

MARTIN, J.R., D. NOVIN, and D.A. VANDERWEELE, 1978

Loss of glucagon suppression of feeding after
vagotomy in rats.

Am. J. Physiol. 234 (3), E 314-E 318

MAYER, J., 1955

Regulation of energy intake and the body weight:
The glucostatic theory and the lipostatic hypothesis.

Am. N.Y. Acad. Sci. 63, 15-43

MAYER, J., and N.B. MARSHALL, 1956

Mechanism of action of gold thioglucose and gluco-
static regulation of appetite.

C. r. hebdom. Seanc. Acad. Sci. Paris 242, 169

MAYER, J., and D.W. THOMAS, 1967

Regulation of food intake and obesity.

Science, 156, 328-357

MELLINKOFF, J.M., F. FRANKLAND, D. BOYLE, and

M. GRIEPEL, 1956

Relationship between serum amino acid concentration
and fluctuations in appetite.

J. Appl. Physiol. 8, 535-538

MILAM, K.M., J.S. STEIN, L.H. STORLIEN, and

R.E. KEESEY, 1980

Effect of LH-lesions on regulation of body weight
and adiposity in rats.

Am. J. Physiol. 239, R 337-R 343

MILLER, L.R., J. MALAGELADA, and V.L.W. GO, 1978

Intestinal nutrient influence on the enteroinsular axis.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 47, 1009-1014

MÜLLER, W.A., C.R. FALOONA, E. AGUILAR-PARADA, and

R.H. UNGER, 1970

Abnormal alpha-cell function in diabetes.

N. Engl. J. Med. 283, 109-115

NIIJIMA, A., 1969

Afferent impulse discharges from glucoreceptors
in the liver of the guinea pig.

Ann. NY Acad. Sci. 157, 690-700

NOVIN, D., D.A. VANDERWEELE, and M. REZEK, 1973

Infusion of 2-deoxy-D-glucose into the hepatic-portal system causes eating: evidence for peripheral glucoreceptors.

Science 181, 858-860

NOVIN, D., J.D. SANDERSON, and D.A. VANDERWEELE, 1974

The effect of isotonic glucose on eating as a function of feeding condition and infusion site.

Physiol. Behav. 13, 3-7

NOVIN, D., 1977

The mechanisms of satiety

In: Food Intake and the Chemical Senses (Eds.: Y. Katsuki, M. Sato, S. Takagi, and Y. Oomura), University Park Press, Baltimore, pp 399-411

OOMURA, Y., 1976

Significance of glucose, insulin, and free fatty acid on the hypothalamic feeding and satiety neurons.

In: Hunger: Basic Mechanism and Clinical Implications (Eds.: D. Novin, W. Wyrwicka, and G. Bray), Raven Press, New York, pp 145-157

PANKSEPP, J., 1971

Is satiety mediated by the ventromedial Hypothalamus?

Physiol. Behav. 7, 381-384

PARAMESWARAN, S.V., A.B. STEFFENS, G.R. HERVEY, and
L. DE RUITER, 1977

Involvement of a humoral factor in regulation of
body weight in parabiotic rats.

Am. J. Physiol. 232(5), R 150- R 157

POWLEY, T.L., and R.E. KEESEY, 1970

Relationship of body weight to the lateral hypo-
thalamic feeding syndrome.

J. Comp. Physiol. Psychol. 70, 25-36

POWLEY, T.L., and C.A. OPSAHL, 1974

Ventromedial hypothalamic obesity abolished by
subdiaphragmatic vagotomy.

Am J. Physiol. 226 25-32

RAPTIS, S., K.E. SCHRODER, G. ROTHENBUCHNER, and
E.J. PFEIFFER, 1972

Effect of the gastrointestinal hormones, secretin
and cholecystokinin-pancreozymin, on insulin and
glucagon release in healthy and diabetic subjects.

Isr. J. Med. Sci. 8, 769

REEVES, A.G., and F. PLUM, 1969

Hyperphagia, rage, and dementia accompanying a
ventromedial hypothalamic neoplasm.

Arch. Neurol. Chicago 20, 616-624

REZEK, M., V. HAVLICEK, and D. NOVIN, 1975

Satiety and hunger induced by small and large duodenal loads of isotonic glucose.

Am. J. Physiol. 229(3), 545-548

REZEK, M., and D. NOVIN, 1976

Duodenal nutrient infusion: effects on feeding in intact and vagotomized rabbits.

J. Nutr. 106, 812-820

REZEK, M., and D. NOVIN, 1977

Hepatic-portal nutrient infusion: effect on feeding in intact and vagotomized rabbits.

Am. J. Physiol. 232(2), E 119-E 130

RIDLEY, P.T., and F.P. BROOKS, 1965

Alterations in gastric secretion following hypothalamic lesions producing hyperphagia.

Am J. Physiol. 209, 319-323

RUSSEK, M., 1963

An hypothesis on the participation of hepatic glucoreceptors in the control of food intake.

Nature 197, 79-80

RUSSEK, M., and J.P. MORGANE, 1963

Anorectic effects of glucose in the hypothalamic-hyperphagic rat.

Nature 199, 1004

RUSSEK, M., A.M. RODRIGUEZ-ZENDEJAS, and S. PINA, 1968

Hypothetical liver receptors and the anorexia
caused by adrenaline and glucose.

Physiol. Behav. 3, 249-251

RUSSEK, M., 1970

Demonstration of the influence of a hepatic gluco-
sensitive mechanism on food intake.

Physiol, Behav. 5, 1207-1209

RUSSEK, M., 1971

Hepatic receptors and the neurophysiological
mechanisms controlling feeding behavior.

Neurosci. Res. 4, 213-282

RUSSEK, M., and STEVENSON, 1972

Correlation between the effects of several substances
on food intake and on the hepatic concentration
of reducing sugars.

Physiol. Behav. 8, 245-249

RUSSEK, M., 1975

Current hypotheses in the control of feeding behaviour.

In: Neural Integration of Physiological mechanisms
and behavior (Eds.: G.J. Mogenson and F.R. Calaresu),
Univ. Toronto Press, Toronto, pp 128-147

RUSSEL, P.J.D., and G.J. MOGENSON, 1975

Drinking and feeding induced by jugular and portal infusions of 2-deoxy-D-glucose.

Am. J. Physiol. 229(4), 1014-1018

SALTER, J.M., 1960

Metabolic effects of glucagon in the Wistar rat.

Am. J. Clin. Nutr. 8, 535-539

SCHARRER, E., D.W. THOMAS, and J. MAYER, 1974

Absence of effect of intraaortal glucose infusions upon spontaneous meals of rats.

Pflügers Arch. 351, 315-322

SCHMITT, M., 1973

Influences of hepatic portal receptors on hypothalamic feeding and satiety centers.

Am. J. Physiol. 225, (5) 1089-1095

SCHUSDZIARRA, V., D. ROUILLER, and R.H. UNGER, 1980

Gastric glucagon release during gastric and intestinal phase of a meal in dogs.

Am. J. Physiol. 238, G 109-G 113

SHIMAZU, T., and S. OGASAWARA, 1975

Effects of hypothalamic stimulation on gluconeogenesis and glycolysis in rat liver.

Am. J. Physiol. 228(6), 1787-1793

SMITH, C.J.V., 1969

Alterations in the food consumption of chickens
as a result of hypothalamic lesions.

Poultry Sci. 48 475-477

SMITH, G.P., and J. GIBBS, 1975

Cholecystokinin: a putative satiety signal.

Pharmac. Biochem. Behav. 3(1), 135-138

SMITH, S.S., J.C. PENHOS, and L. RECANT, 1980

Hyperglucagonemia after removal of lower bowel in rats.

Am. J. Physiol. 239, E 346-E 353

STEINBAUM, E.A., and N.E. MILLER, 1965

Obesity from eating elicited by daily stimulation
of hypothalamus.

Am. J. Physiol. 208, 1-5

STELLAR, E., 1954

The physiology of motivation.

Psychol. Rev. 61, 5-22

STEPHENS, D.B., and B.A. BALDWIN, 1974

The lack of effect of intrajugular or intraportal
injections of glucose or amino acids on food
intake of pigs.

Physiol. Behav. 12, 923-929

STROHMAYER, A.J., 1976

Abnormal satiety in genetically obese mice.

Proc. East. Psychol. Ass. 110 (Abstract)

STRUBBE, J.J., and A.B. STEFFENS, 1975

Rapid insulin release after ingestion of a meal
in the unanesthetized rat.

Am. J. Physiol. 229, 1019-1022

SUTHERLAND, E.W., and C. DE DUVE, 1948

Origin and distribution of the hyperglycemic-glyco-
genolytic factor of the pancreas.

J. Biol. Chem. 175, 663-674

SUTHERLAND, E.W., and T.N. RALL, 1960

The relation of adenosine-3'5'-phosphate and
phosphorylase to the actions of catecholamines and
other hormones.

Pharmacol. Rev. 12, 265-299

UNGER, R.H., A.M. EISENTRAUT, M.S. MCCALL, S. KELLER,
H.C. LANZ, and L.L. MADISON, 1959

Glucagon antibodies and their use for immunoassay
of glucagon.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102, 621-623

UNGER, R.H., A.M. EISENTRAUT, M.S. MCCALL, and L.L.
MADISON, 1962

Measurements of endogenous glucagon in plasma and
the influence of blood glucose concentration upon
its secretion.

J. Clin. Invest. 41, 682-689

UNGER, R.H., and A.M. EISENTRAUT, 1969

Entero-insular axis.

Arch. Intern. Med. 123, 261-266

UNGER, R.H., E. AGUILAR-PARADA, W.A. MÜLLER, and A.M. EISENTRAUT, 1970

Studies of pancreatic alpha-cell function in normal and diabetic subjects.

J. Clin. Invest. 49, 837-848

UNGER, R.H., 1972

Circulating pancreatic glucagon and extrapancreatic glucagon-like materials.

In: Handbook of Physiology, Section 7 (Ed.: R.Greep)
American Physiological Society, Washington, pp 529-544

UNGER, R.H., and P.J. LEFEBVRE, 1972

Glucagon physiology.

In: Glucagon: Molecular Physiology, Clinical and Therapeutic Implications (Eds.: P.J. Lefebvre and R.H. Unger), Pergamon Press, Oxford, pp 213-244

VANDERWEELE, D.A., D. NOVIN, M. REZEK, and J.D. SANDERSON, 1974

Duodenal or hepatic-portal glucose perfusion:
Evidence for duodenally-based satiety.

Physiol. Behav. 12, 467-473

VANDERWEELE, D.A., D.R. SKOOG, and D. NOVIN, 1976

Glycogen levels and peripheral mechanisms of glucose-induced suppression of feeding.

Am. J. Physiol. 231(6), 1655-1659

VANDERWEELE, D.A., P.J. GEISELMAN, and D. NOVIN, 1979

Pancreatic glucagon, food deprivation and feeding
in intact and vagotomized rabbits.

Physiol. Behav. 23(1), 155-158

VANDERWEELE, D.A., E. HARACZKIEWICZ, and M.A. DiCONTI, 1980

Pancreatic glucagon administration, feeding, glycemia
and liver glycogen in rats.

Brain Res. Bull. 5, Suppl. 4, 17-21

VILLAR-PALASI, C., and J. LARNER, 1960

Levels of activity of the enzymes of the glycogen
cycle in rat tissues.

Arch. Biochem. Biophys. 86, 270-273

YIN, T.H., and C.T. TSAI, 1973

Effects of glucose on feeding in relation to routes
of entry in rats.

J.Comp Physiol. Psychol. 85, 258-264

YIN, T.H., N.H. TSAI, F.C. BARONE, and M.J. WAYNER, 1979

Effects of continous intramesenteric infusion of
glucose and amino acids on food intake in rats.

Physiol. Behav. 22(6), 1207-1210

ZARAGOZA, N., and J.P. FELBER, 1970

Studies on the metabolic effects induced in the
rat by a high fat diet.

Horm. Metab. Res. 2, 323-329

Mein besonderer Dank gilt Herrn
Prof. Dr. Erwin Scharrer für die
Überlassung des Themas, für seine
jederzeit gewährte freundliche
Unterstützung und für die zahl-
reichen Anregungen bei der Durch-
führung meiner Untersuchungen.

Diese Arbeit wurde durch die
Deutsche Forschungsgemeinschaft
unterstützt.

LEBENS LAUF

21.08.1952	geboren in München Vater: Werner Müller-Schell Ingenieur Mutter: Elisabeth Müller-Schell, geb. Schell Oberamtsrätin
1958 - 1962	Volksschule in München
1962 - 1966	Wilhelmsgymnasium München
1966 - 1971	Staatl. Landschulheim Marquartstein
1971	Abitur
1971 - 1973	Studium der Landwirtschaft an der TU München
1973 - 1979	Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
18.02.1980	Approbation als Tierarzt
01.07.1980 - 31.03.1981	Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiolo- gie der Tierärztlichen Fakul- tät der LMU-München und Anfertigung der vorliegenden Disserta- tion am gleichen Institut

